

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA  
Departamento de Obstetricia y Ginecología

IMPACTO DEL CRIBADO  
DEL CÁNCER DE MAMA  
EN LA PROVINCIA DE SEGOVIA (1992-2007)

TESIS DOCTORAL

ANA ISABEL GÓMEZ CALVO

Madrid, 2009

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA  
Departamento de Obstetricia y Ginecología

IMPACTO DEL CRIBADO  
DEL CÁNCER DE MAMA  
EN LA PROVINCIA DE SEGOVIA (1992-2007)

Trabajo para optar al grado de  
Doctor en Medicina y Cirugía

Doctorando:

ANA ISABEL GÓMEZ CALVO

Madrid, 2009

**“ La ciencia puede descubrir lo que es cierto,  
pero no lo que es bueno, justo y humano”**

**Anónimo**

**A César.**

**A nuestros hijos: Juan, Pablo y  
Claudia**

## **Agradecimientos:**

A la Dra. Pilar Miranda, directora de esta tesis doctoral, por la confianza depositada en mí desde el principio y por su paciente labor de supervisión de este trabajo.

Al Dr. Javier García de Miguel, codirector de esta tesis doctoral, por su estímulo y amistad.

Al Dr. Tirso Pérez Medina, tutor de esta tesis doctoral, por su disponibilidad e interés.

Al Dr. Ignacio Verdú por su colaboración desinteresada en esta tesis doctoral.

A la Dra. Guadalupe García y Dr. Jiménez Cobaleda por haber sido mis maestros y por su ejemplo de vidas dedicadas a la ginecología-oncológica.

A la Dra. Fuencisla de Andrés por su inestimable colaboración.

Al Dr. Ricardo Santamaría y a todos mis compañeros del Servicio de Obstetricia y Ginecología, del Hospital General de Segovia por compartir el día a día.

A mi familia, por su paciencia infinita, que me ha permitido tener fuerzas y tiempo para poder realizar esta tesis doctoral.

Un agradecimiento muy especial a nuestras pacientes.



**D. Tirso Pérez Medina**, Doctor en Medicina y Cirugía, Jefe de Sección de Ginecología, del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda, Madrid.

Certifica que:

La Tesis Doctoral **"IMPACTO DEL CRIBADO DEL CÁNCER DE MAMA EN LA PROVINCIA DE SEGOVIA, AÑO 1992-2007"**, ha sido realizada bajo su tutela por **Dña. Ana Isabel Gómez Calvo**, con el objeto de optar al grado de Doctora en Medicina y Cirugía.

El presente trabajo reúne las condiciones de originalidad y rigor metodológico necesarios para que pueda ser leído y defendido públicamente ante el Tribunal Calificador correspondiente.

Y para que conste y obre los efectos oportunos, firma el presente certificado, en Madrid, a 3 de Junio de 2009.

**Dr. Tirso Pérez Medina.**

# INDICE

<b>I. <u>INTRODUCCIÓN</u></b> .....	1
<b>1. <u>EPIDEMIOLOGÍA</u></b> .....	1
1.1. <u>LA IMPORTANCIA DEL CÁNCER DE MAMA EN NUESTRO ENTORNO</u> .....	1
1.2 <u>INCIDENCIA</u>	
1.2.1. Generalidades .....	1
1.2.2. Incidencia del cáncer de mama en España y en Europa .....	3
1.3 <u>MORTALIDAD</u> .....	5
1.3.1. Mortalidad por cáncer .....	5
1.3.2. Mortalidad por cáncer de mama .....	5
1.4 <u>SUPERVIVENCIA</u> .....	11
1.4.1. Supervivencia en el cáncer .....	11
1.4.2. Supervivencia en el cáncer de mama .....	12
1.5 <u>PREVALENCIA DEL CÁNCER DE MAMA</u> .....	14
<b>2. <u>FACTORES DE RIESGO</u></b> .....	15
2.1. <u>FACTORES INTRÍNSECOS</u> .....	16
2.1.1. Factores Familiares y Genéticos .....	16
2.1.2. Factores Endocrinos y Reproductivos .....	23
2.1.3. Enfermedades Benignas de la Mama .....	24
2.2. <u>FACTORES EXTRÍNSECOS</u> .....	24
2.2.1. Factores Sociodemográficos .....	24
2.2.2. Factores Ambientales .....	24
2.2.3. Factores Nutricionales y Antropométricos .....	25
2.2.4. Factores de Estilo de Vida .....	25
2.2.5. Factores Hormonales Exógenos .....	25
2.2.5.1. Contraceptivos hormonales y cáncer de mama .....	25
2.2.5.2. Tratamiento hormonal sustitutivo .....	26

<b>3. <u>PREVENCIÓN EN CÁNCER DE MAMA</u></b>	<b>29</b>
3.1. <u>INTRODUCCIÓN</u>	29
3.2. <u>PREVENCIÓN PRIMARIA</u>	31
3.2.1. Métodos de Prevención Primaria	31
3.3. <u>PREVENCIÓN SECUNDARIA</u>	32
3.3.1. Cribado Poblacional del Cáncer de Mama	37
3.3.1.1. Introducción	37
3.3.1.2. Cribado mediante mamografía	38
3.3.1.3. Mamografía digital	39
3.3.1.4. Ecografía	40
3.3.1.5. Resonancia Magnética Nuclear	40
3.3.1.6. Papel del P.E.T	41
3.3.1.7. La edad como controversia	41
3.3.1.8. Tipo de técnica	47
3.3.1.9. Intervalo mamográfico	48
3.3.1.10. Efectos adversos	49
3.3.1.11. Doble lectura	50
3.3.1.12. Coste efectividad	51
3.3.1.13. Control de calidad	51
3.3.1.14. Tasas de asistencia/frecuentación	52
<b>4. <u>PROGRAMAS DE CRIBADO POBLACIONAL DEL CÁNCER DE MAMA EN ESPAÑA</u></b>	<b>54</b>
4.1. <u>AÑO DE INICIO</u>	54
4.2. <u>GRUPO DE EDAD DIANA</u>	55
4.3. <u>FUENTES DE DATOS DEMOGRÁFICOS</u>	56
4.4. <u>NÚMERO DE MUJERES OBJETIVO DE LOS PROGRAMAS</u>	57
4.5. <u>COBERTURA DE LOS PROGRAMAS</u>	57
4.6. <u>UNIDADES DE EXPLORACIÓN</u>	57
4.7. <u>PRUEBAS DE CRIBADO</u>	58



4.8. <u>PERIODICIDAD DE CRIBADO</u> .....	58
4.9. <u>INTERPRETACIÓN DE LA LECTURA DE PLACAS</u> .....	58
4.10. <u>CONTROLES DE CALIDAD</u> .....	59
4.11. <u>ELABORACIÓN DE GUÍAS</u> .....	60
4.12. <u>INDICADORES DE CALIDAD DE LOS PROGRAMAS</u> .....	60
4.13. <u>RESULTADO DE LOS PROGRAMAS EN ESPAÑA</u> .....	64
 5. <u>LA EVIDENCIA CIENTÍFICA DE LOS BENEFICIOS DEL CRIBADO</u>	65
 II. <u>JUSTIFICACION DE ESTUDIO</u> .....	68
 III. <u>OBJETIVOS</u> .....	70
 IV. <u>MATERIAL Y MÉTODOS</u> .....	72
1. <u>PACIENTES Y ÁMBITO DE ESTUDIO</u> .....	72
1.1. <u>CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LAS PACIENTES</u> .....	72
1.2. <u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE LAS PACIENTES</u> .....	73
1.3. <u>CRITERIOS DE SELECCIÓN DEL GRUPO DE REFERENCIA</u> .....	73
1.4. <u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DEL GRUPO DE REFERENCIA</u> .....	73
1.5. <u>TAMAÑO DE LA MUESTRA</u> .....	73
1.6. <u>TIPO DE ESTUDIO</u> .....	74

<b>2. <u>MÉTODOS</u></b>	74
2.1. <u>VARIABLES ESTUDIADAS. RECOGIDA DE DATOS</u>	74
2.2. <u>PRINCIPALES TÉCNICAS DIAGNÓSTICO</u>	75
2.2.1. Mamografía	75
2.2.2. Ecografía	76
2.2.3. RMN	76
2.2.4. PAAF	76
2.2.5. BAG	76
2.2.6. BAV	76
2.3. <u>ESTUDIO DE EXTENSIÓN</u>	77
2.4. <u>PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO</u>	77
2.5. <u>MÉTODOS HISTOPATOLÓGICOS</u>	78
2.5.1. Tamaño tumoral	78
2.5.2. Tipo hitológico	78
2.5.3. Grado histológico	79
2.5.4. Infiltración ganglionar	79
2.5.5. Valoración de metástasis	80
2.5.6. Estadíaje	81
2.6. <u>MÉTODOS BIOLÓGICOS</u>	81
<b>3. <u>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</u></b>	82
3.1. <u>ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA</u>	82
3.2. <u>DESCRIPCIÓN DE LOS MARCADORES EN LAS VARIABLES CLÍNICAS</u>	82
3.3. <u>ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA</u>	83
3.4. <u>ANÁLISIS MULTIVARIANTE</u>	83

<b>V. <u>RESULTADOS</u></b>	84
<b>A. <u>ANALÍTICA DESCRIPTIVA POR PROCEDENCIA</u></b>	84
1. <u>Muestra: Distribución en el periodo de tiempo estudiado</u>	84
2. <u>Edad</u>	85
3. <u>Estatus menopáusico de la mujer en el momento del diagnóstico del cáncer de mama</u>	86
4. <u>Características histopatológicas del tumor</u>	87
4.1. Tipo histológico	87
4.2. Grado de diferenciación	88
5. <u>Estadíaje patológico</u>	90
5.1. Tamaño tumoral (p T)	90
5.2. Afectación ganglionar patológica (p N)	91
5.3. Metástasis (p M)	92
5.4. Estadíaje patológico (p TNM)	93
6. <u>Inmunohistoquímica</u>	94
6.1. Receptores hormonales	94
6.2. Receptores de estrógenos	95
6.3. Receptores de progesterona	96
7. <u>Tratamiento</u>	97
7.1. Tratamiento primario	98
7.2. Técnica de tratamiento primario	98
7.3. Tratamiento adyuvante	99
7.4. Segunda línea de tratamiento	101
7.5. Tercera línea de tratamiento	102
7.6. Cuarta línea de tratamiento	103
8. <u>Evolución clínica de las pacientes</u>	105
9. <u>Motivo del éxitus</u>	105
10. <u>Análisis de los éxitus de causa tumor de mama</u>	106

<b>11. <u>Análisis multivariante (regresión logística)</u></b>	<b>107</b>
<b>B. ANALISIS DESCRIPTIVO POR GRUPOS DE EDAD</b>	<b>108</b>
<b>1. <u>Grupo de edad 45-49 años</u></b>	<b>108</b>
1.1. Tipo histológico	108
1.2. Grado de diferenciación	109
1.3. Inmunohistoquímica	110
1.3.1 Receptores hormonales	110
1.3.2. Receptores de estrógenos	110
1.3.3.Receptores de progesterona	111
1.4. Tamaño tumoral	111
1.5. Ganglios afectados	115
1.6. Metástasis	112
1.7. Estadíaje patológico	112
1.8. Tratamiento primario	113
1.9. Tratamiento adyuvante	114
1.10. Segunda línea de tratamiento	115
1.11. Tercera línea de tratamiento	115
1.12. Cuarta línea de tratamiento	115
1.13. Evolución clínica	115
1.14. Motivo del éxitus	116
<b>2. <u>Grupo de edad 50-54 años</u></b>	<b>116</b>
2.1. Tipo histológico	116
2.2. Grado de diferenciación	117
2.3. Inmunohistoquímica	117
2.3.1 Receptores hormonales	117
2.3.2. Receptores de estrógenos	118
2.3.3.Receptores de progesterona	118
2.4. Tamaño tumoral	118
2.5. Ganglios afectados	119
2.6. Metástasis	119
2.7. Estadíaje patológico	119
2.8. Tratamiento primario	120
2.9. Tratamiento adyuvante	121
2.10. Segunda línea de tratamiento	122
2.11. Tercera línea de tratamiento	122
2.12. Cuarta línea de tratamiento	122
2.13. Evolución clínica	122
2.14. Motivo del éxitus	123

<b>3. <u>Grupo de edad 55-59 años</u></b>	<b>124</b>
3.1. Tipo histológico	124
3.2. Grado de diferenciación	125
3.3. Inmunohistoquímica	125
3.3.1 Receptores hormonales	125
3.3.2. Receptores de estrógenos	125
3.3.3.Receptores de progesterona	126
3.4. Tamaño tumoral	126
3.5. Ganglios afectados	127
3.6. Metástasis	127
3.7. Estadíaje patológico	127
3.8. Tratamiento primario	128
3.9. Tratamiento adyuvante	129
3.10. Segunda línea de tratamiento	130
3.11. Tercera línea de tratamiento	131
3.12. Cuarta línea de tratamiento	131
3.13. Evolución clínica	131
3.14. Motivo del éxitus	132
 <b>4. <u>Grupo de edad 60-64 años</u></b>	 <b>133</b>
4.1. Tipo histológico	133
4.2. Grado de diferenciación	133
4.3. Inmunohistoquímica	133
4.3.1 Receptores hormonales	133
4.3.2. Receptores de estrógenos	134
4.3.3.Receptores de progesterona	134
4.4. Tamaño tumoral	134
4.5. Ganglios afectados	135
4.6. Metástasis	136
4.7. Estadíaje patológico	136
4.8. Tratamiento primario	137
4.9. Tratamiento adyuvante	138
4.10. Segunda línea de tratamiento	138
4.11. Tercera línea de tratamiento	139
4.12. Cuarta línea de tratamiento	139
4.13. Evolución clínica	139
4.14. Motivo del éxitus	140

<b>5. Grupo de edad 65-69 años</b>	141
5.1. Tipo histológico	141
5.2. Grado de diferenciación	141
5.3. Inmunohistoquímica	142
5.3.1 Receptores hormonales	142
5.3.2. Receptores de estrógenos	142
5.3.3.Receptores de progesterona	142
5.4. Tamaño tumoral	142
5.5. Ganglios afectados	143
5.6. Metástasis	144
5.7. Estadíaje patológico	144
5.8. Tratamiento primario	145
5.9. Tratamiento adyuvante	146
5.10. Segunda línea de tratamiento	146
5.11. Tercera línea de tratamiento	147
5.12. Cuarta línea de tratamiento	147
5.13. Evolución clínica	147
5.14. Motivo del éxitus	148
 <b>C. ANÁLISIS DESCRIPTIVO SEGÚN ESTATUS MENOPAUSICO</b>	148
 <b>1. Análisis descriptivo según estatus menopausico con la muestra total</b>	149
1.1. Tipo histológico	149
1.2. Grado de diferenciación	150
1.3. Tamaño tumoral	150
1.4. Ganglios afectados	151
1.5. Metástasis	151
1.6. Estadíaje patológico	151
1.7. Inmunohistoquímica	152
1.3.1 Receptores hormonales	152
1.3.2. Receptores de estrógenos	153
1.3.3.Receptores de progesterona	154
1.8.Tratamiento primario	154
1.9. Tratamiento adyuvante	155
1.10.Segunda,tercera,cuarta línea de tratamiento	155
1.11. Evolución clínica	155
1.12. Motivo del éxitus	156

<b>2. <u>Análisis descriptivo según estatus menopausico</u></b>	
<b><u>en tumores diagnosticados en consulta</u></b>	157
2.1. Tipo histológico	157
2.2. Grado de diferenciación	157
2.3. Tamaño tumoral	158
2.4. Ganglios afectos	158
2.5. Metástasis	159
2.6. Estadíaje patológico	159
2.7. Inmunohistoquímica	160
2.3.1 Receptores hormonales	160
2.3.2. Receptores de estrógenos	161
2.3.3. Receptores de progesterona	161
2.8. Tratamiento primario	161
2.9. Tratamiento adyuvante	162
2.10. Segunda, tercera, cuarta línea de tratamiento	162
2.11. Evolución clínica	162
2.12. Motivo del éxitus	163
<b>3. <u>Análisis descriptivo según estatus menopausico</u></b>	
<b><u>en tumores diagnosticados en el programa</u></b>	164
3.1. Tipo histológico	164
3.2. Grado de diferenciación	165
3.3. Tamaño tumoral	165
3.4. Ganglios afectos	166
3.5. Metástasis	166
3.6. Estadíaje patológico	166
3.7. Inmunohistoquímica	167
1.3.1 Receptores hormonales	167
1.3.2. Receptores de estrógenos	167
1.3.3. Receptores de progesterona	168
3.8. Tratamiento primario	168
3.9. Tratamiento adyuvante	168
3.10. Segunda, tercera, cuarta línea de tratamiento	168
3.11. Evolución clínica	169
3.12. Motivo del éxitus	169
<b>4. <u>Análisis multivariante según rango menopáusico</u></b>	170

<b>D. SUPERVIVENCIA GLOBAL</b>	171
1. <u>Supervivencia global de la muestra total</u>	171
2. <u>Supervivencia global según procedencia</u>	172
3. <u>Supervivencia global comparando grupos de edad</u>	173
<b>4. <u>Análisis univariante de los factores predictivos de la supervivencia global</u></b>	174
4.1. Tipo histológico	174
4.2. Grado de diferenciación	175
4.3. Tamaño tumoral	176
4.4. Ganglios afectados	176
4.5. Metástasis	177
4.6. Estadíaje patológico	178
4.7. Inmunohistoquímica	179
4.7.1. Receptores hormonales	179
4.7.2. Receptores de estrógenos	179
4.7.3. Receptores de progesterona	180
4.8. Menopausia	180
4.9. Tratamiento primario	181
4.10. Tratamiento adyuvante	182
4.11. Segunda línea de tratamiento	183
4.12. Tercera línea de tratamiento	183
4.13. Cuarta línea de tratamiento	184
<b>5. <u>Análisis univariante de los factores predictivos de la supervivencia global según procedencia</u></b>	184
5.1. Tipo histológico	184
5.2. Grado de diferenciación	186
5.3. Tamaño tumoral	187
5.4. Ganglios afectados	188
5.5. Metástasis	190
5.6. Estadíaje patológico	190
5.7. Inmunohistoquímica	191
5.7.1. Receptores hormonales	192
5.7.2. Receptores de estrógenos	192
5.7.3. Receptores de progesterona	192
5.8. Tratamiento primario	194
5.9. Tratamiento adyuvante	195



5.10.Segunda línea de tratamiento .....	196
5.11.Tercera línea de tratamiento .....	197
<b>6. <u>Análisis multivariante de la supervivencia global</u> .....</b>	<b>198</b>
6.1. Análisis multivariante de la supervivencia global con toda la muestra .....	198
6.2. Análisis multivariante de la supervivencia global pacientes diagnosticadas en consulta .....	199
6.3. Análisis multivariante de la supervivencia global: pacientes diagnosticadas en programa .....	200
 <b>VI. <u>DISCUSION</u> .....</b>	<b>201</b>
1. ANÁLISIS SEGÚN PROCEDENCIA .....	201
2. ANÁLISIS ESTRATIFICADO POR GRUPO DE EDAD .....	213
3. ANALISIS DESCRIPTIVO SEGÚN RANGO MENOPÁUSICO .....	219
4. SUPERVIVENCIA .....	223
5. FACTORES PRONÓSTICOS .....	224
 <b>VII. <u>CONCLUSIONES</u> .....</b>	<b>226</b>
 <b>VIII. <u>BIBLIOGRAFÍA</u> .....</b>	<b>232</b>

## ACRÓNIMOS:

- AHO: anticonceptivos orales
- CAD: Computer Aided Designed.
- CC: cráneo caudal
- CCAA: Comunidades Autónomas
- CDIS: carcinoma ductal in situ
- CLIS carcinoma lobulillar in situ
- CM: Cáncer de mama
- CORE: Continuing Outcomes Relevant to Evista®
- DMIST: Digital Mammographic Imaging Screening Trial
- EBCN: European Breast Cancer Network
- ECR :Estudios Controlados y Randomizados
- EPIC: European Prospective into Cancer and Nutrition
- EUROCORE: European Cancer Registry Study of Survival Patients
- FDA: Food and Drug Administration.
- GEICAM: Grupo Español Investigación del Cáncer de Mama
- HIP: Health Insurance Plan Project
- IARC: Agencia Internacional de Investigación del Cáncer
- MORE: Multiple Outcome of Raloxifene Evaluation
- MWS: El Million Women Study
- NBSS: National Breast Screening Study.
- NCCN: The National Comprehensive Cancer Network .
- NS: No significación estadística
- NSABPP1: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
- OML: oblicuo medio lateral.
- PERSAN: Base de datos para Personal Sanitario. Comunidad de Murcia
- PGC: Programa de Garantía de Calidad
- PIB: Producto Interior Bruto per Cápita
- RLX: Raloxifeno
- SEDIM: la Sociedad Española de Diagnóstico por Imagen de la Mama
- SEFM: la Sociedad Española de Física Médica.
- SERAM: la Sociedad Española de Radiología Médica.
- SEOM: Sección del Cáncer Hereditario de la Sociedad Española de Oncología Médica.
- SIPRES: Sistema de Información Poblacional y de Recursos Sanitarios
- STAR: Study of Tamoxifen and Raloxifene.
- THS: Tratamiento Hormonal Sustitutivo (THS)
- TER: Técnicos Especialistas en Radiodiagnóstico
- UEM: Unidades de Exploración Mamográficas
- UICC: Unión Internacional Contra el Cáncer
- US SEER : USA Surveillance ,Epidemiology and Results
- WHI: El Women' s Health Initiative Study (WHI)

# I. INTRODUCCIÓN

## 1.EPIDEMIOLOGÍA

### 1.1 La importancia del cáncer de mama en nuestro entorno

El cáncer de mama, constituye, por su magnitud, un problema de salud en nuestro país, un motivo de preocupación entre los profesionales de la medicina, tanto desde la perspectiva del tratamiento de la enfermedad establecida como de su diagnóstico precoz.

Es la primera causa de muerte por cáncer en la mujer entre los 40 y 55 años, falleciendo cada 5 minutos una mujer por este motivo. Esta enfermedad fue responsable de 411.000 muertes en todo el mundo en el año 2002, siendo la primera causa de muerte por tumores malignos entre las mujeres (14% del total de fallecimientos). Si consideramos los dos sexos, sólo le superan los cánceres de pulmón, estómago y colorrectales.

En España, se diagnostican cada año entre 40 y 75 nuevos casos de este tumor maligno por cada 100.000 mujeres (16.000 nuevos casos se diagnostican cada año) y se produce alrededor de 6.000 fallecimientos anuales por esta enfermedad.<sup>(1)</sup> La probabilidad actual de que una mujer española adquiera un cáncer de mama antes de cumplir los 75 años de edad se aproxima a un 5% esto es, una de cada 9-10 mujeres desarrollará un cáncer de mama antes de esa edad. Por tanto, supone una cifra importante de pérdida de vidas, muchas de ellas en edades relativamente jóvenes, y un considerable coste sanitario (12 billones de dólares anuales en Estados Unidos), económico y social. En España se detecta un aumento en los diagnósticos anuales del 2 % pero se está produciendo también un aumento de la supervivencia de las mujeres tratadas. Según el barómetro EUROCORE (European Cancer Registry Study of Survival Patients), la supervivencia global a un año es del 93 % y a 5 años del 81% .<sup>(2)</sup>

### 1.2 Incidencia

#### 1.2.1 GENERALIDADES:

Aunque existe una amplia información disponible acerca de las tasas de mortalidad en la mayoría de los países, la que se refiere a las tasas de incidencia por cáncer es escasa. La única manera de obtener medidas de incidencia sobre estos procesos es a través de registros de cáncer de base poblacional.

Sin embargo, pocos países han establecido registros nacionales de cáncer. En la Unión Europea, por ejemplo, únicamente se han organizado en Dinamarca, Finlandia, Holanda, Reino Unido y Suecia. Por su parte, se están creando registros nacionales de cáncer en Austria, Bélgica, Grecia, Irlanda, Luxemburgo y Portugal, mientras que, en los demás países, los registros cubren a poblaciones regionales.

Las tasas de incidencia de cáncer de mama ajustadas por edad varían de forma importante en las distintas zonas geográficas del mundo. Así, las tasas de incidencia anual más altas se observan en los países más industrializados de Norteamérica y norte de Europa (3), como Brasil y Argentina (60-100 por 100.000), les siguen, con tasas de incidencia intermedia, los países del este y sur de Europa y Sudamérica (40-60 por 100.000), mientras que los países de África y Asia presentan las tasas de incidencia anual más baja (<40 por 100.000).

Esta distribución geográfica parece estar más en relación con el mejor desarrollo industrial y económico, ya que aquellas zonas que disfrutan de mejor nivel de vida presentan una mayor frecuencia de la enfermedad. Sin embargo la magnitud de las diferencias en las tasas de incidencia entre los países en desarrollo y los países desarrollados ha ido disminuyendo con el tiempo, y no se puede considerar al cáncer de mama como una enfermedad limitada a las sociedades occidentales y opulentas.

Estudios realizados sobre emigrantes sugieren que los factores ambientales, más que los factores genéticos, juegan un papel de extraordinaria importancia en la etiología del cáncer de mama. Investigaciones realizadas con emigrantes de la costa oeste de Estados Unidos muestran que las mujeres nacidas en países con bajas tasas de cáncer de mama experimentan un incremento en las tasas de incidencia, con respecto a las de su país de nacimiento, pero inferiores a las de Estados Unidos. La velocidad con la que las tasas de incidencia en las mujeres emigrantes y su descendencia se aproximan a las del país huésped varían según los grupos étnicos. Estas diferencias sugieren que en algunas culturas puede haber factores protectores que se transmitan hasta la segunda generación o que algunos factores de riesgo del cáncer de mama, posiblemente relacionados con la dieta o el comportamiento reproductivo, sean evitados por los padres y su descendencia.

En un estudio con mujeres japonesas e hispanas que emigran a Los Ángeles se observa que la edad de la emigración es importante para determinar el riesgo de cáncer de mama. Aquellas mujeres que emigran con mayor edad tienen tasas de cáncer de mama que, aunque más altas que las tasas de su país de nacimiento, son considerablemente más bajas que las de aquellas que emigran más jóvenes. Estas observaciones indican claramente

que puede haber factores que operen tempranamente en la vida de la mujer y que incidan como factores de riesgo para padecer esa enfermedad en años posteriores. (4)(5)

### 1.2.2 INCIDENCIA DEL CÁNCER DE MAMA EN ESPAÑA Y EN EUROPA

En Europa (8) el cáncer de mama es el más común entre las mujeres, se estima que supone el 25% de todos los casos de cáncer y el 18% de todas las muertes por cáncer (6)

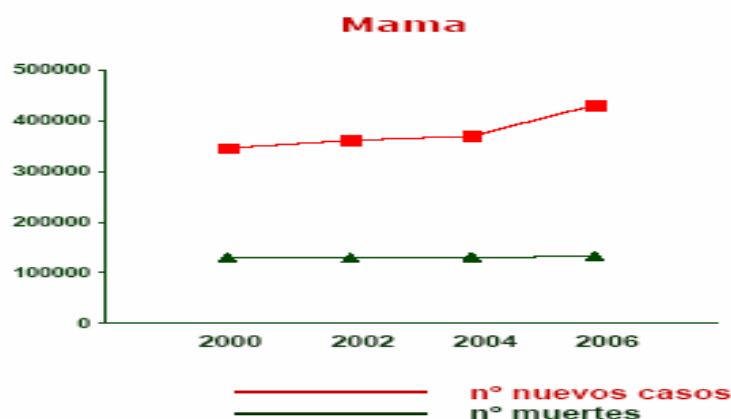
En España la tasa de incidencia estimada a partir del registro de cánceres es de 49,63 casos por 100.000 mujeres durante el periodo 1998 mientras que en la Unión Europea en el mismo periodo es de 67,5 casos por 100.000 mujeres(6)(7). En el año 2006 se diagnosticaron 430.000 nuevos casos de cáncer de mama en Europa considerando ambos sexos; y 319.900 nuevos casos en mujeres (ver gráficos 1,2)(8)

**Gráfico1: Incidencia**



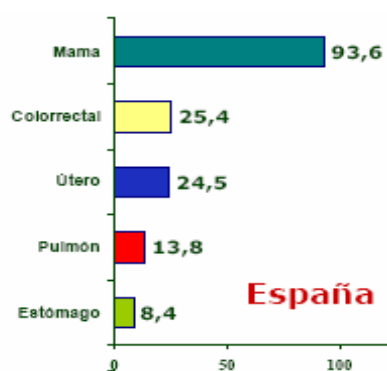
Fuente: J Ferlay, P Autier, M Boniol, H Heanue, M Colombet y P Boyle (Ann Oncol 2007)  
Elaboración: FCAECC.

**Gráfico 2: Evolución (estimada) del número de casos y muertes de cáncer de mama en Europa en el período (2000-2006) Fuente: Globocan 2002**



En este gráfico (2) se observa como se ha incrementado el número de nuevos casos de cáncer de mama en Europa, (considerando ambos sexos un total de 430.000), sin embargo la mortalidad se mantiene o incluso disminuye (132.000 muertes por año en Europa) año 2006. En España las cifras españolas reflejan una incidencia aproximada de 15.979 casos y 6.000 muertes anuales (9). La incidencia esta aumentando en nuestro país un 2-3% anual, con una tasa de incidencia estandarizada estimada de 93,6 casos por 100.000 mujeres-año para 2006 (Tabla 1), ocupa una posición intermedia entre los países de Europa occidental y los del este.

**Tabla 1: Incidencia estimada de las principales localizaciones tumorales en mujeres (tasa ajustada Europea) año 2006, en España**

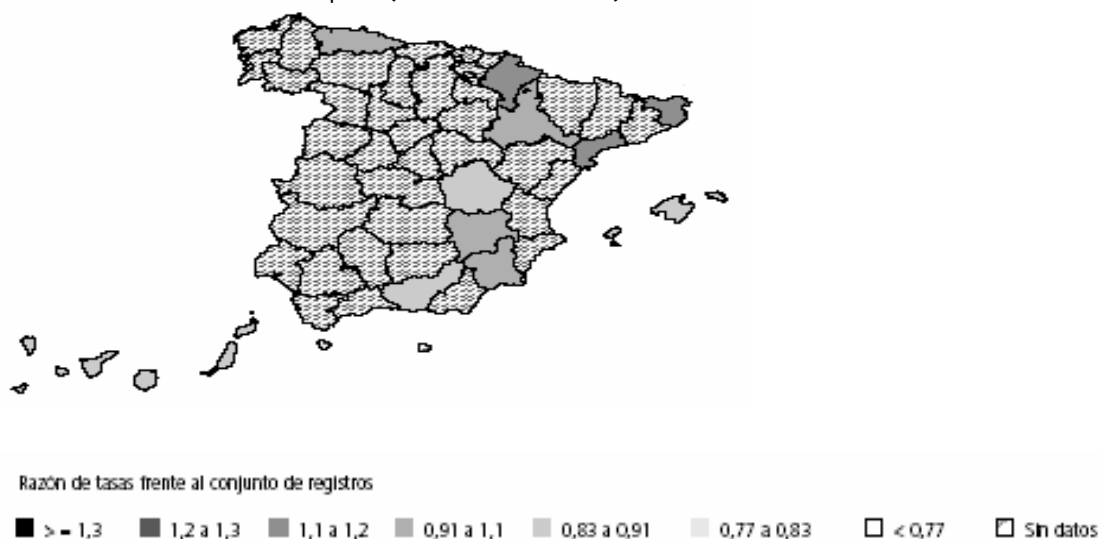


Fuente: J Ferlay, P Autier, M Boniol, H Heanue, M Colombet y P Boyle (Ann Oncol 2007)  
Elaboración: FCAECC.

En Castilla y León la tasa de incidencia es de 88,5 casos/100.000 mujeres.<sup>(10)</sup> Representa, además, la primera causa de muerte tumoral en el sexo femenino, acercándose la tasa de mortalidad en nuestra Comunidad a 33 fallecimientos por 100.000 mujeres. En España la tasa de incidencia de cáncer de mama varía (Tabla 2).

**Tabla 2: Incidencia de cáncer en las provincias con registro poblacional**

Fuente: "Situación del cáncer de España" (Ministerio de Sanidad) 2005



## 1.3 Mortalidad

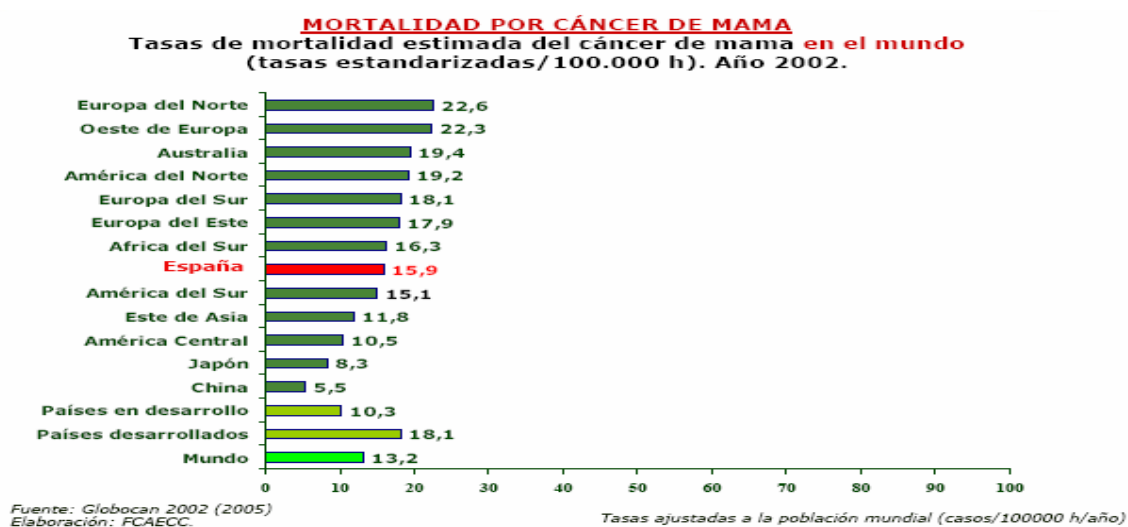
### 1.3.1 MORTALIDAD POR CÁNCER

España presenta una de las tasas de mortalidad por cáncer más bajas de Europa. A pesar de eso, y de forma similar a los otros países de Europa, hasta finales de 1992 se había observado una ligera tendencia creciente de la mortalidad. Es a partir de la década de los 90, cuando la mortalidad por cáncer ha ido disminuyendo significativamente un promedio de 0,53% al año. Este descenso es debido al decremento en la mortalidad por cáncer de mama, que desciende a un ritmo de 2,4% anual, y a los tumores de estómago, intestino delgado e hígado principalmente (8) (9) (11)

### 1.3.2 MORTALIDAD POR CÁNCER DE MAMA

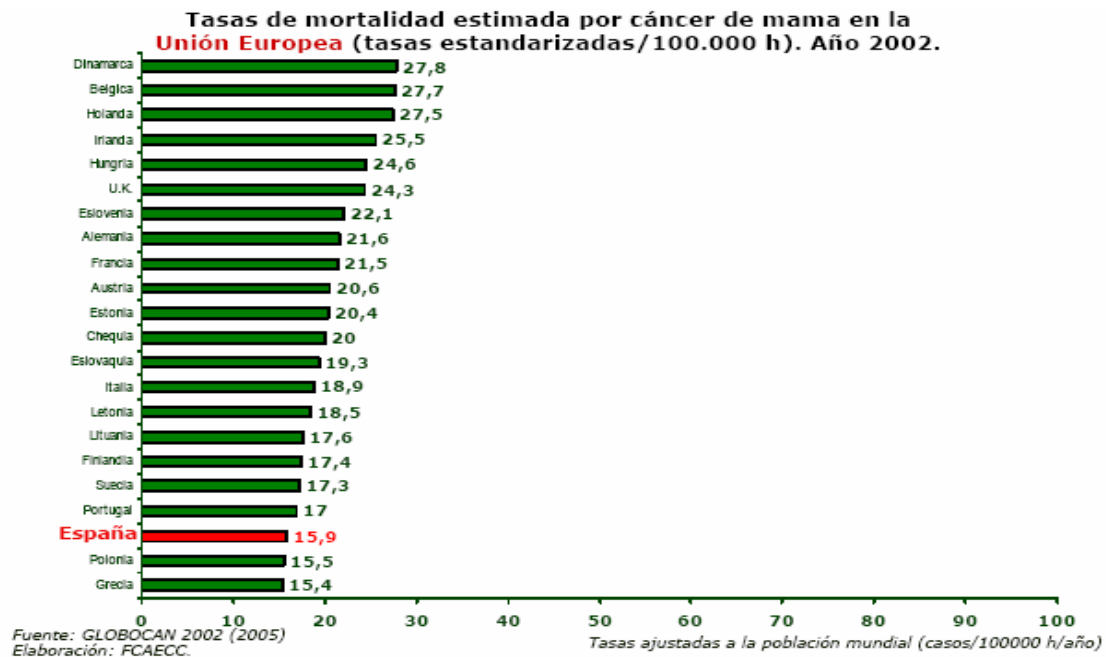
En el año 2002, en nuestro país, 5914 mujeres murieron por cáncer de mama, y la tasa ajustada de mortalidad fue de 15,9/100.000 mujeres, (11) (12) (Tabla 3); (tabla 4)

**Tabla 3: Tasa de mortalidad estimada cáncer de mama en el mundo año 2002:**



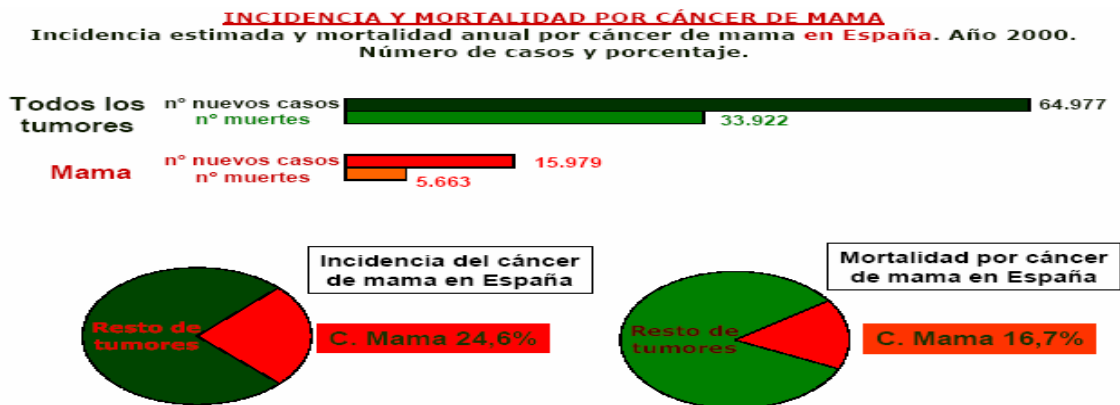
En relación con otros países de la Unión Europea, España presenta una de las tasas más bajas de mortalidad por cáncer de mama, después de Finlandia y Grecia. (Tabla 4)

**Tabla 4: Tasa de mortalidad estimada por cáncer de mama en Europa. 2002**



Esta cifra de mortalidad representa el 16,7% de todos los fallecimientos por cáncer del sexo femenino en España, y el 3,3% del total de muertes entre las mujeres. La edad media al fallecimiento por cáncer de mama en España es de 66 años (Gráfico 3)

**Gráfico 3: Incidencia y mortalidad por cáncer de mama en España**



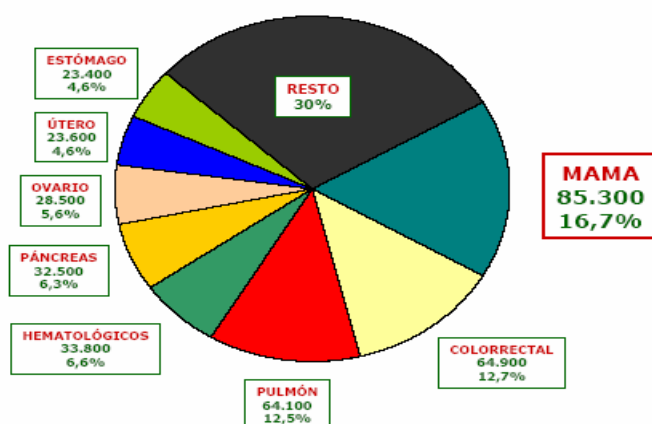
Fuente: López-Abente y cols. Centro Nacional de Epidemiología (2004)  
Elaboración: FCAECC.

En el año 2006 murieron en Europa aproximadamente 1.703.000 cáncer personas por cáncer: 952.000 (56%) hombres y 751.000 (44%) mujeres ; unos 8.000 menos que en el 2004 ( un 0,4%). Los cánceres que más muertes causa en el sexo femenino es el cáncer de mama (16,7%) seguido por este orden: colorrectal, pulmón y estomago (Gráfico 4)



**Gráfico 4: Muertes en mujeres según tipo de cáncer en Europa. 2006**

**Número estimado de muertes por cáncer en la Unión Europea (UE-25). Mujeres. Año 2006.**



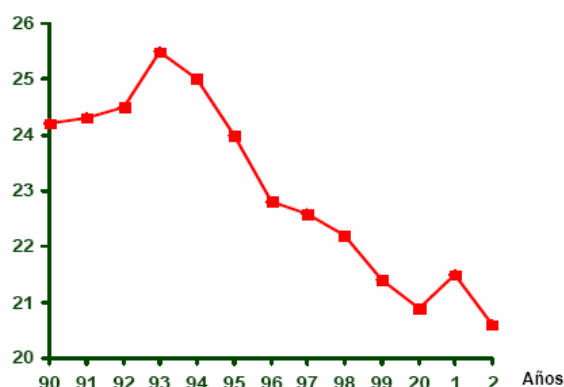
Fuente: J Ferlay, P Autier, M Boniol, H Heanue, M Colombet y P Boyle (Ann Oncol 2007)  
Elaboración: FCAECC.

En España, desde 1975 a 1994, la tasa de mortalidad por cáncer de mama ha aumentado en un 44,3%, sin embargo el número de muertes se está estabilizando en nuestro país, y las tasas de mortalidad descienden, a partir de la década de los 90, momento a partir del cual las tasas disminuyen un 2,4% anual. (Gráfico 5). La tasa ajustada de mortalidad (población estándar europea) en 2005, en nuestro país, fue de 18,6 casos por 100.000 mujeres-año, inferior a la estimada para el conjunto de Europa.

**Gráfico 5: Evolución de las tasas de mortalidad por cáncer de mama en España**

**MORTALIDAD POR CÁNCER DE MAMA**

Evolución de las tasas de mortalidad por cáncer de mama en España.



Fuente: Centro Nacional de Epidemiología  
Elaboración: FCAECC

Tasas ajustadas a la población europea (muertes/100000 h/año)

La mortalidad es la única información disponible para todo el estado español, por lo que ha sido utilizada para explorar el patrón geográfico del cáncer de mama en nuestro país, asumiendo que la letalidad por esta causa es similar en las distintas regiones. La mortalidad municipal muestra una correlación positiva con indicadores socioeconómicos, más marcada en mujeres postmenopáusicas ( $\geq 50$  años).<sup>(13)</sup> La mayor mortalidad por cáncer de mama en estas mujeres se observa en las Islas Canarias y, en menor grado, en Baleares. Dentro de la Península destacan las zonas costeras de Cataluña y Valencia, el área metropolitana en torno a Barcelona, las capitales de provincia del norte y este peninsulares y los municipios en torno al cauce del río Ebro por debajo de Calahorra. En mujeres menores de 50 años, el patrón geográfico es más homogéneo, aunque Canarias y Baleares siguen siendo las regiones de mayor mortalidad por esta causa.

**Figura 1: Distribución de la mortalidad por cáncer de mama en España**



Fuente: CNE

**Tabla 5. Mortalidad por cáncer de mama.**

*Número de defunciones en mujeres y tasa de mortalidad en mujeres por 100.000 habitantes por Comunidad Autónoma.*

**Tasa de mortalidad**

	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991
Andalucía	17,30	17,30	19,04	16,83	18,04	20,70	20,06	21,74	21,41	21,68	21,48
Aragón	17,16	26,10	23,52	27,01	27,23	32,04	33,68	32,92	35,41	33,85	33,33
Asturias	22,88	20,08	23,30	25,15	28,21	26,67	28,07	28,98	34,03	28,25	33,55
Baleares	18,59	22,64	28,41	31,19	22,53	34,37	27,58	34,45	34,36	39,74	33,07
Canarias	19,02	20,37	17,86	20,90	17,36	22,03	22,01	25,53	28,21	27,78	25,55
Cantabria	19,84	19,34	20,74	22,90	22,05	20,87	23,45	21,94	24,53	21,18	24,84
Castilla-La Mancha	17,13	19,75	16,67	22,57	20,11	20,98	21,75	19,98	24,38	23,21	22,81
Castilla y León	17,77	19,36	19,82	23,99	21,58	23,35	27,42	25,32	25,73	26,52	30,81
Cataluña	22,14	22,93	24,35	26,57	27,91	26,25	29,04	30,21	33,12	33,29	34,29
Comunidad Valenciana	21,36	23,19	21,73	23,30	24,71	23,79	23,98	25,39	27,68	28,57	26,78
Extremadura	17,16	18,99	25,51	24,75	18,86	22,48	24,01	27,14	22,18	23,03	24,59
Galicia	19,65	20,80	20,86	20,24	22,11	23,36	22,14	25,75	25,86	26,81	28,00
Madrid	15,07	17,27	15,06	16,46	16,39	18,13	25,85	24,83	23,31	26,05	24,32
Murcia	18,86	19,08	14,48	20,34	19,20	20,25	22,27	24,47	23,77	23,07	24,18
Navarra	20,69	26,41	26,69	21,58	23,04	32,17	23,32	31,69	30,13	25,15	34,69
País Vasco	20,39	19,19	22,09	21,66	23,94	25,70	27,04	29,04	26,31	28,88	29,64
La Rioja	24,27	20,98	17,75	25,32	28,99	17,49	22,04	25,08	30,41	32,70	33,83
Ceuta	12,05	15,03	20,99	5,98	29,77	23,69	5,89	29,30	26,28	29,13	23,19
Melilla	6,60	4,94	1,64	9,83	9,82	8,15	3,23	4,81	6,36	12,63	7,89

	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Andalucía	23,18	24,83	23,23	24,24	24,04	24,54	23,26	24,65	23,07	24,29	24,83	25,94
Aragón	32,78	34,06	34,18	37,62	34,32	35,65	36,64	30,70	33,31	35,37	33,99	36,41
Asturias	32,17	34,00	33,38	34,38	35,03	27,97	37,78	30,69	33,80	37,05	34,56	33,50
Baleares	31,03	35,28	37,32	31,05	31,39	32,19	33,04	30,74	28,22	26,52	27,09	26,48
Canarias	26,76	26,90	28,83	25,21	29,56	26,28	26,34	25,72	22,86	23,26	19,73	20,04
Cantabria	25,56	29,61	28,84	30,29	25,86	24,38	22,14	32,01	32,26	24,10	25,05	27,35
Castilla-La Mancha	25,56	28,87	26,60	28,33	27,06	27,55	25,14	24,91	26,49	26,05	27,50	25,95
Castilla y León	31,52	29,50	28,87	34,94	30,80	32,89	30,24	33,16	28,85	30,26	30,82	32,63
Cataluña	34,09	34,96	35,23	34,11	29,53	32,40	31,92	29,80	31,83	32,15	31,63	29,14
Comunidad Valenciana	29,07	30,40	30,46	30,07	30,38	29,69	27,37	28,96	26,85	28,93	27,86	28,92
Extremadura	29,62	29,61	28,29	27,37	28,15	26,13	30,29	26,79	28,48	28,48	26,78	27,44
Galicia	26,96	27,55	29,15	30,92	27,23	27,01	28,21	27,53	29,55	29,71	27,70	28,08
Madrid	24,49	28,29	27,34	29,31	27,71	26,95	28,95	25,92	26,99	26,33	24,60	26,51
Murcia	26,16	22,60	26,40	25,29	25,26	25,39	26,90	25,56	23,33	24,42	24,64	20,95
Navarra	29,59	32,09	32,68	33,61	29,35	35,86	27,21	23,02	26,10	29,49	23,10	28,36
País Vasco	30,43	29,73	29,61	31,37	32,18	27,68	29,60	30,73	29,45	33,59	27,12	26,86
La Rioja	32,34	44,43	35,40	34,62	39,86	30,79	27,70	34,96	22,12	28,35	25,00	23,80
Ceuta	20,19	8,61	17,14	8,54	25,54	19,81	25,43	19,74	19,70	16,87	28,13	19,66
Melilla	9,37	10,82	12,25	7,59	4,52	11,96	7,42	5,90	5,86	7,28	13,09	13,05

## 1.4. Supervivencia

### 1.4.1 SUPERVIVENCIA EN EL CÁNCER

La supervivencia de los pacientes con cáncer, medida como proporción de casos que logran sobrevivir un tiempo preestablecido (uno, tres, cinco años, por ejemplo) es el indicador más importante de la eficacia del sistema asistencial en la lucha contra el cáncer. Este indicador refleja en qué medida, los casos son diagnosticados en un estadio potencialmente curable y por lo tanto el grado de eficacia de un programa de detección precoz.

Numerosos ensayos clínicos randomizados han demostrado la eficacia de nuevos protocolos terapéuticos. Sin embargo, los ensayos clínicos suelen incluir muestras muy seleccionadas de pacientes, por lo que los resultados de estos estudios no muestran la efectividad real de estos tratamientos para toda la población. Además, la supervivencia estimada a partir de series hospitalarias está sujeta a numerosos sesgos, relacionados con el proceso de selección de los pacientes incluidos en estos estudios. Por ello, para valorar el impacto real de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos en los pacientes afectados de cáncer, es necesario disponer de información poblacional. Los cuatro proyectos EUROCORE (European Cancer Registry Study of Survival Patients) 1,2(12),3 Y 4 proporcionan información sobre la supervivencia global de los pacientes con cáncer en Europa (2). EUROCORE-4 reúne un amplio grupo de investigadores europeos cuyo objetivo es estudiar la supervivencia de 2.700.000 adultos enfermos de cáncer diagnosticados entre 1995 y 1999). Participan 83 registros de cáncer de población. De España (Albacete, Castellón, Gerona, Granada, Murcia, Navarra, País Vasco y Tarragona) que cubre el 165 de la población española y estudia la supervivencia de 94.300 enfermos.

En el análisis de la supervivencia, no se ha tenido en cuenta la edad, el sexo, el tipo histológico, ni la fase tumoral, por lo que estas cifras deben considerarse orientativas y nunca aplicables a un caso concreto. Este tipo de datos, (el de supervivencia) se consideran un excelente indicador del funcionamiento de los Sistemas Sanitarios de los respectivos países.

Teniendo en cuenta el año de registro, es esperable que la supervivencia actual sea mayor, especialmente para aquellos tumores con altas posibilidades de respuesta al tratamiento. Sin embargo, EUROCORE es la única fuente homogénea y sistematizada de información existente en Europa, lo que facilita la interpretación de los resultados y la comparabilidad entre países.

Ante la dificultad en muchos casos de determinar si la muerte de un paciente de cáncer está directa o indirectamente relacionada con el proceso tumoral subyacente, EUROCARE ha optado por establecer las comparaciones en términos de *supervivencia relativa*. La supervivencia relativa consiste en dividir la *supervivencia observada* entre la *supervivencia esperada* teniendo en cuenta la mortalidad general de la población. Se trata por tanto de un estimador ajustado por otras posibles causas de muerte, por lo que permite establecer comparaciones entre regiones o entre periodos de tiempo eliminando el efecto de dicha mortalidad no relacionada con el tumor.

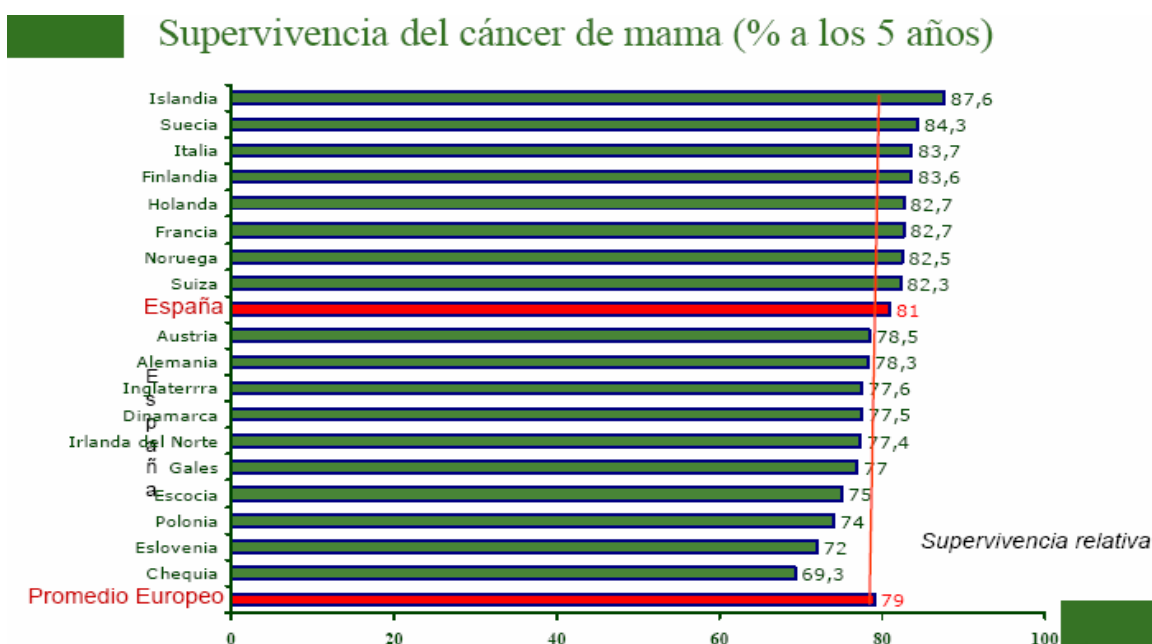
#### 1.4.2 SUPERVIVENCIA EN EL CÁNCER DE MAMA

El 83% de las mujeres que padecen un cáncer de mama en España, sobreviven más de 5 años (según EUROCARE 4). Se trata de una supervivencia global, sin tener en cuenta edad, tipo histológico o fase de la enfermedad.

La supervivencia por cáncer de mama en España es superior a la media Europea, que se sitúa en el 79%, y próxima a la de países muy desarrollados, como Francia, Suecia, Islandia o USA (cuya supervivencia observada es de 90%).

España ocupa el número 9 entre los países de mejor supervivencia del cáncer de mama en Europa (Tabla 6)

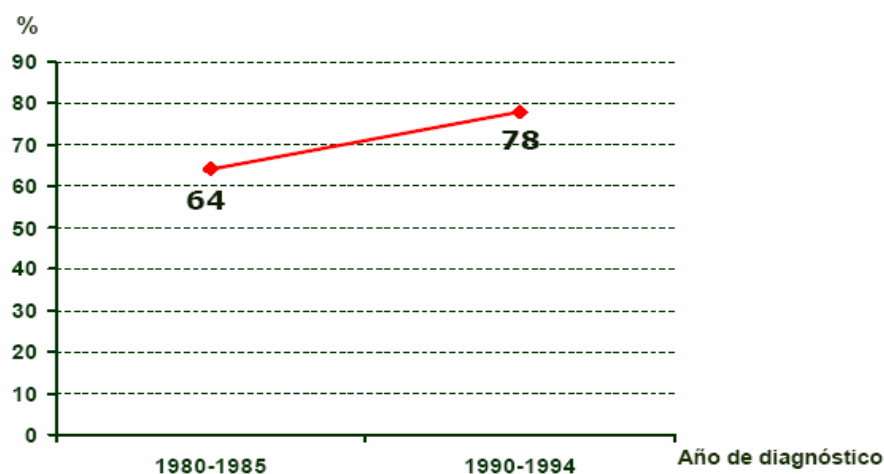
**Tabla 6: Supervivencia cáncer de mama en Europa (EUROCARE-4) Enero 2008:**



La supervivencia ha mejorado notablemente en la última década (64% para casos diagnosticados entre 1980 y 1985, y 78% para los diagnosticados entre 1990 y 1994), y 81% para los diagnosticados entre 1995-1999 EUROCORE 4 (Gráfico 9 y 10). La supervivencia a 5 años ha aumentado entre 1992 y 2002 un 1,6% anual y las diferencias entre los distintos países europeos se van reduciendo (Gráfico 6 y 7).

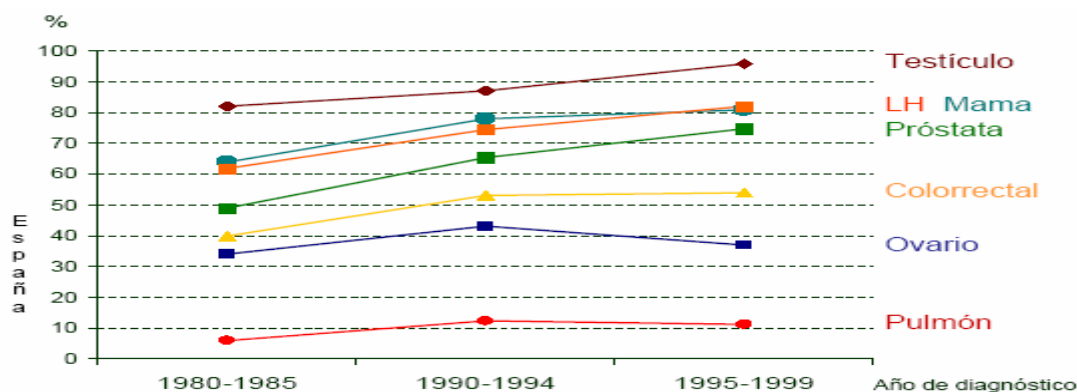
**Gráfico 6: Supervivencia del cáncer de mama, EUROCORE 3**

**SUPERVIVENCIA DEL CÁNCER DE MAMA**  
Evolución de la supervivencia del cáncer de mama en España  
(% a los 5 años)



Fuente: estudio EUROCORE-1 (1996) y 3 (2003). Casos diagnosticados entre 1980-1994  
Elaboración: FCAECC.

**Gráfico 7: Evolución de la supervivencia del cáncer de mama, EUROCORE 4**



Fuente: Estudios EUROCORE 1, 2, 3 y 4  
Elaboración: FCAECC

Estudio EUROCORE-4. Enero 2008

Otra fuente de información en nuestro país es el estudio "El Álamo", desarrollado por el grupo GEICAM (Grupo Español Investigación del Cáncer de Mama), que permite disponer de información sobre la supervivencia de las pacientes atendidas en los hospitales españoles participantes, con una representación geográfica más amplia (14).

El Álamo II incluyó más de 10.000 mujeres españolas diagnosticadas de cáncer de mama en hospitales españoles entre 1994 y 1997. La supervivencia observada a los 5 años fue superior al 80%. Una comparación entre los estudios Álamo I (mujeres diagnosticadas en 1990-1993) y Álamo II (diagnosticadas en 1994-1997) muestra un aumento estadísticamente significativo de la supervivencia en el segundo estudio (83% a los 5 años) respecto al primero (75%), debido en parte al incremento de casos diagnosticados en estadio I, pero también a mejoras terapéuticas. Próximamente estarán los datos del Álamo III.

## **1.5. Prevalencia del cáncer de mama**

La información sobre la prevalencia, es decir, sobre el número de mujeres con cáncer de mama que viven en un momento determinado, es útil para conocer la carga de enfermedad que soportan la población y los servicios asistenciales.

Según estimaciones realizadas para 1998, el sistema sanitario español tuvo que atender unos 430.000 pacientes con cáncer diagnosticados en los 5 años previos. A nivel europeo esta cifra asciende a 2 millones de pacientes (6).

La Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC) proporciona estimaciones de prevalencia para todo el mundo. Los datos de prevalencia de la IARC no se refieren a la prevalencia total, que incluiría pacientes con cáncer diagnosticados hace muchos años, posiblemente curados. La IARC utiliza estimaciones que tienen en cuenta los casos vivos de diagnóstico reciente, es decir diagnósticos ocurridos hace 5 ó menos años, lo que se denomina prevalencia a 5 años. En 2002, la IARC estima una prevalencia a 5 años de cáncer de mama en España de unas 70.000 pacientes, que suponen el 34% de los casos prevalentes de cáncer en mujeres en nuestro país.

En un artículo publicado en el año 2002 presentaba para España una prevalencia total de 1175.4 casos de cáncer por 100.000 habitantes tanto en hombres como en mujeres, y una "prevalencia parcial", correspondiente a los pacientes diagnosticados en los últimos 5 años, de 814 casos por 100.000 (15). Las estimaciones correspondientes para Europa son de 1253 y 933 casos por 100.000 habitantes respectivamente (16) (17) (18) (19).



El mayor impacto en términos de prevalencia corresponde a los tumores de vejiga, próstata, cáncer colorrectal, cáncer de cavidad bucal y faríngea y cáncer de pulmón en hombres. En mujeres, la mayor proporción de casos prevalentes corresponden a tumores de mama (un 36% del total), seguidos del cáncer colorrectal y de cuerpo uterino (tabla 14) (20) (21) (22).

**Tabla 7: Número de casos de cáncer prevalentes en España. Estimaciones de la Agencia Internacional**

Cáncer	Casos anuales	Prevalencia 1 año	Prevalencia 3 años	Prevalencia 5 años
CAVIDAD ORAL Y FARINGE	1067	960	2710	4013
ESÓFAGO	227	152	353	390
ESTÓMAGO	2998	1568	4189	5820
COLON / RECTO	9363	7027	19430	28112
HIGADO	1106	219	546	713
PANCREAS	1583	333	805	971
LARINGE	98	83	225	321
PULMÓN	1900	762	1937	2486
MELANOMA DE PIEL	1813	1742	5088	8005
MAMA	15528	15178	44031	67613
CUELLO DEL ÚTERO	1655	1443	4123	6200
CUERPO DEL ÚTERO	3514	3330	9622	14765
ÓVARIO	3172	2362	6493	9268
VEJIGA	1398	1191	3372	5056
RIÑÓN	1187	893	2481	3632
ENCEFALO, SISTEMA NERVIOSO	1185	387	1010	1353
TIROIDES	1176	1029	3002	4798
LINFOMA NO HODGKIN	2179	1635	4542	6586
ENFERMEDAD DE HODGKIN	359	274	785	1200
MIELOMA MÚLTIPLE	965	917	2580	3574
LEUCEMIA	1777	1239	3417	4910
TODAS LOCALIZACIONES EXCEPTO PIEL	60419	45557	128291	190451

Fuente: J.Ferlay, F. Bray, R. Sankila and D.M. Parkin. EUCAH: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence in the European Union 1998, version 5.0. IARC CancerBase No. 4. Lyon, IARC Press, 1999.

**Comentario:** Se observa que es el tumor de mama el de mayor prevalencia, tanto al año, tres años y cinco años del diagnóstico

## 2. FACTORES DE RIESGO

El 95% de las mujeres tienen algún factor de riesgo. El 70% de las mujeres con cáncer no tenían factores identificables. Es preciso, por tanto, identificar los factores más frecuentes y como se combinan entre sí, para poder determinar las mujeres con auténtico riesgo.

Se ha observado una relación entre el cáncer de mama y características demográficas como el sexo y la edad. Existe un claro predominio en mujeres, siendo la relación mujer/varón de 100/1.

La edad de máxima incidencia: 50-60 años (aunque el aumento es progresivo desde los 40 años). Según estudios, entre el 4-17% del total son menores de 40 años y el 2% son menores de 30 años (menor edad en portadoras de mutaciones BRCA). Existe últimamente un aumento en el

número de pacientes mayores de 80 años; debido a un incremento en la supervivencia.

Además, se han realizado estudios epidemiológicos para identificar otros factores de riesgo, aunque no se ha podido constatar una relación tan directa con el cáncer de mama; se han podido identificar múltiples características, tanto intrínsecas como extrínsecas, que están asociadas con un incremento en el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Los factores intrínsecos incluyen los factores hormonales endógenos, predisposición genética y familiar y lesiones mamarias benignas. Los factores extrínsecos incluyen los factores hormonales exógenos, localización geográfica, exposición ambiental y dieta. Los factores de riesgo que confieren un riesgo relativo mayor de 4 son arbitrariamente catalogados como factores asociados con un *alto grado de riesgo* de desarrollar cáncer de mama. Aquellos factores con riesgo relativo entre 2 y 4 se consideran como factores de *moderada o baja potencialidad* para desarrollar cáncer. Estos factores de riesgo se encuentran descritos en la siguiente Tabla 8:

**Tabla 8: Factores de riesgo de desarrollar un cáncer de mama**

PR < 2	PR 2-4	PR > 4
Menarquia temprana	1 fam. 1er grado con Ca mama	2 fam. 1er grado con Ca mama
Menopausia tardía	Exposición a radiaciones	Mutaciones genéticas
Nuliparidad	Ca mama previo	CLIS
1er parto después 35a	Mama densa	CDIS
Reemplazo hormonal		
Obesidad		Enfermedad mamaria
Ingesta de alcohol		benigna proliferativa

A continuación pasamos a analizar los diferentes factores de riesgo:

## 2.1 FACTORES INTRÍNSECOS:

### 2.1.1. FACTORES FAMILIARES Y GENÉTICOS (Mutaciones BRCA1 Y BRCA2)

Se habla de cáncer de mama familiar cuando existe afectación de una paciente con dos o más familiares de 1º y 2º grado con cáncer de mama.

En cuanto al cáncer de mama hereditario puede formar parte de asociaciones de tumores múltiples. (S. Cowden, Li-Fraumeni, Muir. LYNCH). Suele ser más precoz (40 años), con una variación tumoral, aumento de tumores bilaterales y múltiples, de transmisión autosómica dominante.

En el cáncer de mama, de todos los factores de riesgo que han podido ser evaluados en los distintos estudios epidemiológicos, después del sexo y la edad, el de mayor importancia es la historia familiar.

Los estudios de familias con gran cantidad de casos de cáncer de mama y/o de ovario han permitido localizar algunos genes cuya alteración implica una mayor susceptibilidad a padecer este tipo de enfermedades. (23)

El concepto de riesgo familiar no coincidirá siempre con el de riesgo de cáncer hereditario. En una familia pueden existir múltiples casos de un determinado tipo de cáncer, pero no siempre los miembros de dicha familia presentarán determinada alteración genética que nos permita hablar de cáncer hereditario(24). Se trata de una entidad más desconocida, denominada **agregación familiar**, es un subgrupo de moderado-alto riesgo donde no se cumple de manera estricta los criterios de cáncer hereditario pero que, sin embargo, es mucho más numeroso en incidencia; (de hecho puede llegar hasta el 20-30 % de todos los cánceres mamarios). En este subgrupo se incluirían familias que, por ejemplo, presentan 2 casos de cáncer de mama con edades de diagnóstico por encima de lo que se atribuye al cáncer hereditario, o familias con 2 casos donde "salta" una generación entre ambas. En estas familias el manejo es mucho más problemático, ya que no se les puede dar una valoración de riesgo tan fiable como en el caso del cáncer hereditario, no se dispone de test genético que ofrecerles ni tampoco se sabe hasta donde llegar en las recomendaciones sobre el manejo de ese riesgo aumentado de cáncer de mama.

Alrededor de 5-10% de todos los cánceres de mama muestran un patrón de herencia autosómica dominante, que se caracteriza por la transmisión de la predisposición de generación en generación con, aproximadamente, un 50% de susceptibilidad individual de heredar la alteración genética. Esta susceptibilidad puede ser heredada tanto a través de la línea paterna como materna.

Este tipo de cánceres que afectan a los individuos con predisposición genética se presentan generalmente en edades más tempranas en comparación con los casos esporádicos. Es conocida además la mayor incidencia de asociación a otros cánceres, especialmente al de ovario, que presentan las portadoras de la alteración. También es importante el que en un mismo individuo puedan coexistir dos o más cánceres (bilateralidad en mama; mama y ovario).

Aunque no existen unos criterios universalmente aceptados, pensaremos en la posibilidad de transmisión hereditaria de la enfermedad en determinada familia cuando existan:

- Varios casos de cáncer de mama en familiares de primer grado (hermanas, hermanos, padres, hijos). Sobre todo cuando hayan sido diagnosticados en edades tempranas (antes de los 40 años) o cuando alguno es bilateral.
- Algunos casos de cáncer de ovario en la misma familia.
- Algún caso de cáncer de mama masculino.
- Algún caso de cáncer de colon y/o próstata.

**Los síndromes hereditarios más importantes en cáncer de mama son:**

- Cáncer de mama-ovario hereditario: genes implicados: BRCA1 y BRCA2.
- Síndrome de Li-Fraumeni: el gen implicado es el P53, localizado en el cromosoma 17p13.1. Se hereda de forma autosómica dominante con alta penetrancia. Incluye la asociación de tumores de mama, sarcomas de partes blandas, osteosarcoma, tumores cerebrales, leucemia y carcinoma suprarrenal.
- Síndrome de Cowden: el gen implicado PTEN. Es también llamado síndrome de múltiples hamartomas que incluyen piel, cavidad oral, tumores benignos y malignos de tiroides y cáncer de mama.
- Ataxia-telangiectasia: gen implicado ATM. Estudios de familias con ataxia-telangiectasia sugieren que las mujeres heterocigóticas tienen un incremento de riesgo de cáncer de mama comparadas con las no portadoras.

De todos ellos el más importante, con diferencia, es debido a la mutación de los genes BRCA1 y BRCA2.

**BRCA1** <sup>(25)</sup>

En 1990 un gen con susceptibilidad para el cáncer de mama, fue mapeado en el enlace del brazo largo del cromosoma 17, en el intervalo 17q12-21. Parece ser el responsable de la enfermedad en el 45% de las familias con múltiples casos de cáncer de mama y más del 90% de las familias con cáncer de mama y ovario. En los tumores esporádicos aparece una expresión reducida del gen normal, mientras que en los cánceres familiares se identifica una mutación patogénica de la línea germinal BRCA1.

Los portadores de estas mutaciones en la línea germinal tienen un riesgo del 50-85% de padecer cáncer de mama y un 15-60% de padecer cáncer de ovario a lo largo de su vida. Las mutaciones de BRCA1 están también asociadas con los cánceres de próstata y colon.

Los cánceres que se presentan en mujeres portadoras de la mutación en BRCA1 son, a menudo, altamente proliferativos y pobremente diferenciados. Hay un alto porcentaje de carcinoma medular. Son más veces

negativos para receptores de Estrógenos y Progesterona, HER-2 y proteína p53, comparados con los controles. Tienen, por tanto, una morfología y un fenotipo inmunohistoquímico distintos que nos permiten utilizarlo como un indicador predictivo de riesgo en pacientes jóvenes, portadoras de la mutación.

El pronóstico, en cuanto a tiempo libre de enfermedad y supervivencia, se ha demostrado en distintos trabajos que es peor para las portadoras de BRCA1.

Las mutaciones de BRCA1 son tres veces mas frecuentes que las de BRCA2.

### **BRCA2** (26) (27)

Se localiza en el brazo largo del cromosoma 13 (13Q21). Las mutaciones de BRCA2 son responsables de un 35% de los cánceres familiares, especialmente en familias con cáncer en varón. Se asocia a mayor riesgo de cánceres de ovario, páncreas y colon. Las pacientes con cáncer de mama asociado a BRCA2 tienen un pronóstico similar cuando se las compara con las pacientes que sufren un cáncer de mama esporádico. Tienden a ser, con mayor frecuencia, RE+ y no se ha descrito para este grupo un fenotipo característico.

Es importante conocer que entre un 30-50% de individuos de riesgo no presentan la mutación genética.

### **Test genéticos:**

Las condiciones para realizar el test varían según distintos grupos, los criterios utilizados por la Junta de Castilla y León <sup>(10)</sup> (onco-guía cáncer de mama 2006) para realizar el estudio genético son:

- **Caso único:**
    - A. Cáncer de mama bilateral/2 cánceres de mama primarios ipsilaterales.
    - B. Cáncer de mama en < 40 años
    - C. Cáncer de mama en varón
  - **2 Casos (familiares de primer grado)**
    - D. 2 casos de cáncer de mama en <50 años
    - E. Cáncer de mama y ovario en la misma familia o persona
    - F. 2 casos de cáncer de ovario o a cualquier edad
  - **3 Casos (2 familiares de 1º grado)**
    - G. 3 o más casos de cáncer de mama u ovario a cualquier edad
- Idealmente la determinación de BRCA1 y BRCA2 debería iniciarse en un miembro de la familia afecto de cáncer, y si éste es portador de la

mutación se puede considerar que se trata de un cáncer hereditario y los demás miembros de su familia serían candidatos a realizar el estudio. )

Si un miembro sano de dicha familia tiene también la mutación, el riesgo de padecer cáncer es de 60-80% en mama y 20-40% de ovario (28) (29) (30).

La prevalencia global de cánceres de mama relacionados con estos genes se piensa que ronda uno de cada 800 casos. En cuanto a nuestro país, el estudio más importante (27) presenta unos resultados similares a los de otras poblaciones con la siguiente distribución: en casos con 3 o más casos de cáncer de mama/ovario la presencia de mutaciones rondaba el 60%, cayendo de manera importante según se reducía el número de casos; el 60% de las familias con cáncer de mama en varón presentaba mutaciones en BRCA2; en los casos de mujeres con cáncer de mama diagnosticado antes de los 45 años y sin historia familiar , las posibilidades de detectar una mutación no llegaba al 10%.

Otro concepto es el de la *penetrancia* de una mutación, que se refiere al porcentaje de individuos portadores de la mutación que manifiestan la enfermedad. Este porcentaje aumenta con la edad y por tanto se indica la penetrancia referida a una edad concreta. Si la mutación es muy penetrante, puede predecirse, de forma fiable, que el portador desarrollará la enfermedad. En el caso concreto del síndrome de cáncer de mama y cáncer de ovario hereditario, la proporción de familias portadoras de una mutación es baja y la penetrancia muy variable.

En la siguiente tabla 9 se muestran los riesgos de cáncer en portadores de mutaciones a mutaciones BRCA1 y BRCA2.

**Tabla 9:** Estimación de los riesgos de cáncer en portadores de mutaciones germinales en los genes BRCA1 y BRCA2 (28) (29)

	BRCA1	BRCA2
<b>Ca mama</b>	46-85%	23-85%
<b>Ca ovario</b>	16-63%	9-27%
<b>Ca mama varón</b>	1,9-3,6%	3,5-6,2%
<b>Segundo ca de mama</b>	34-47%	41-61%
<b>Ca próstata</b>	1,5-10,8%	5-7,5%
<b>Ca páncreas</b>	1,9-5,3%	1,5-2%
<b>Otros cánceres</b>	colon,gástrico	gástrico,melanoma

### **Factores modificadores del riesgo:**

Hay evidencias sobre el efecto modificador de algunos factores reproductivos y hormonales sobre la penetrancia de los genes BRCA1 y BRCA2. Por ejemplo, el hecho de haber lactado durante al menos 1 año (en uno o más embarazos), reduce el riesgo (efecto protector) de cáncer de mama en portadoras de mutaciones en BRCA1, pero no muestra efecto en las portadoras de BRCA2<sup>(31)</sup>. Un incremento del riesgo para cáncer de mama ha sido comunicado en mujeres que tomaron contraceptivos orales durante 5 años o más.<sup>(32)</sup> Por el contrario el uso de contraceptivos orales podría tener un efecto protector para el cáncer de ovario<sup>(33)</sup>.

Paralelamente a estos factores externos, se conocen una serie de genes relacionados con el metabolismo de las hormonas sexuales y con la reparación del ADN, en los que la presencia de algunos alelos podría condicionar la penetrancia de BRCA1 y BRCA2. Estos genes son el receptor de andrógenos, el receptor nuclear coactivador 3 (NCOA3), RAD51, HRAS, etc.. Tanto los factores modificadores externos como los genéticos han sido revisados recientemente por Narod <sup>(34)</sup>.

### **Manejo clínico de portadores de mutaciones en brca1 y brca2**

El objetivo principal del consejo genético en el cáncer hereditario es reducir la mortalidad por cáncer <sup>(35)(36)(37)</sup>. Se trata de minimizar el impacto del cáncer en individuos y en familias que son portadoras de mutaciones en genes con una alta penetrancia <sup>(38)</sup>. Existen diversas estrategias a la hora de intentar reducir el efecto del cáncer o de intentar prevenir su aparición. Las cuatro principales son: 1) vigilancia médica intensiva 2) quimioprevención, 3) cirugía profiláctica y 4) cambios en el estilo de vida. La Sección del Cáncer Hereditario de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) <sup>(39)</sup>, ha resumido los contenidos en estos puntos esenciales para el manejo clínico de los pacientes.

- **Seguimiento:**
- Existen una serie de diferencias entre el cribaje del cáncer de mama hereditario y el esporádico: por un lado, se debe comenzar no más tarde de los 30 años, segundo, debe tener una adecuada sensibilidad en mujeres jóvenes y, por último, debe ser más sensible en todas las edades que el habitual de población general, incluso a expensas de una menor especificidad <sup>(40)</sup>. Un ejemplo de plan de seguimiento de sujetos portadores de mutación podría ser el recomendado por NCCN (The National Comprehensive Cancer Network ) en el año 2006: <sup>(41)</sup> autoexploración mamaria mensual (inicio:25 años); Examen físico semestral (inicio:25 años) Mamografía anual; (inicio 40 años);RMN mamaria anual

Se analiza a continuación algunos aspectos de las técnicas radiológicas de las que hoy disponemos para el cribaje del cáncer de mama en este grupo de mujeres:

Mamografía: de entrada, tanto en estudios retrospectivos como prospectivos, no parece ser una técnica que por sí sola deba ser utilizada (detecta mal los carcinomas in situ, entre 40 y 80% de los cánceres tienen más de 1 cm, entre un 20 y 56% presentan afectación axilar y la tasa de cánceres de intervalo ronda el 50%) (42) (43)

Ecografía: presenta una sensibilidad similar a la mamografía y puede ser de utilidad en mujeres con mamas densas (44).

RMN: esta técnica demuestran tener una sensibilidad casi el doble que la mamografía, con una especificidad algo menor (45) (46) (47). Se dispone en la actualidad de estudios sobre la relación coste -beneficio de esta técnica; (48) aunque la metodología es distinta, parece que el impacto es favorable a la RMN.

- **Quimioprevención:**

El uso del tamoxifeno como quimioprevención está autorizado por la FDA (Food and Drug Administration) en función de los resultados del estudio NSABPP1 (Nacional Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project), donde se objetiva una reducción del 50% en el riesgo de padecer cáncer de mama en un grupo de mujeres tratadas con tamoxifeno frente a otro idéntico que no lo tomó. El efecto del tamoxifeno en portadoras de mutaciones en BRCA2 parece ser similar al efecto en cánceres de mama esporádicos. No ocurre lo mismo en portadoras de mutación en BRCA1, ya que la mayoría de estos tumores es negativa para los receptores hormonales.

El papel de los inhibidores de la aromatasa, en mujeres con alto riesgo de cáncer de mama, está siendo evaluado actualmente en ensayos clínicos (49).

Otro estudio de interés es el STAR,(Study of Tamoxifen and Raloxifene) que compara tamoxifeno con raloxifeno en mujeres de alto riesgo, pero no existen datos de eficacia en la población BRCA (+) (50). Por su parte, el papel de los suplementos de selenio en el control de las roturas cromosómicas asociadas a mutaciones en BRCA1 Y BRCA2, está aún por definir (51).

- **Cirugía profiláctica:**

La mastectomía bilateral profiláctica en mujeres con riesgo genético, según los estudios más importantes publicados hasta la fecha (52) (53) demuestran una reducción del riesgo cercano al 95%.El porcentaje de mujeres que opta por esta opción ronda el 30% (54). Desde el punto de vista psicológico, la mayoría de las mujeres están contentas con haber tomado



esta opción (55). En relación al cáncer de ovario, la salpingo-ooforectomía bilateral supone una alternativa válida aunque permanece un 4% de riesgo de carcinoma peritoneal primario. Hay que señalar que la salpingo-ooforectomía profiláctica también parece disminuir el riesgo de cáncer de mama hasta en un 50-70%, en mujeres portadoras de mutaciones BRCA1 y BRCA2, según los datos que disponemos actualmente (56).

- **Cambios en el estilo de vida**

El abandono del hábito de fumar, la actividad física, evitar el alcohol y la modificación de ciertos hábitos dietéticos, especialmente la disminución de la ingesta de grasas, parecen tener un efecto protector en mujeres con alto riesgo de cáncer de mama (57) (58).

### Selección de pacientes de alto riesgo

La presencia de varios factores multiplica el riesgo de desarrollar un cáncer de mama. La paciente de alto riesgo es la que tiene 4 veces más que la población general a desarrollar la enfermedad. Por ello ha surgido la necesidad de crear modelos cuantitativos para calcular el riesgo individual y así proveer un mejor asesoramiento de las pacientes. A continuación se exponen los principales modelos matemáticos utilizados, y que se encuentran en redes informáticas que permite el acceso a los mismos:

- **Modelo de Gail:** es el más utilizado, validado estadísticamente y se emplea para valoración del riesgo de la población general
- **Modelo Claus:** no incluye el cáncer de ovario
- **Modelo Couch:** calcula la probabilidad de ser portadora del gen BRCA1
- **Modelo Shattuck Eidens:** considera el cáncer de mama, y ovario
- **Modelo Frank:** considera BRCA1 y BRCA2
- **BRCAPRO:** el modelo más usado por los consejeros genéticos para cuantificar el riesgo es este.

### 2.1.2 FACTORES ENDOCRINOS Y REPRODUCTIVOS

Los factores reproductivos modulan la exposición hormonal a lo largo de la vida. La menarquia temprana, la menopausia tardía y la nuliparidad o la edad tardía al primer embarazo son los principales factores reproductivos (59) (60). El embarazo tiene un doble efecto a corto y largo plazo ya que se asocia a un incremento del riesgo inicial ligado al aumento de hormonas circulantes, pero constituye un factor de protección a largo plazo, debido a la maduración del tejido mamario, lo que se traduce en menor tasa de proliferación. Este doble efecto explicaría por qué las mujeres nulíparas tienen menor incidencia de cáncer de mama en edades jóvenes, así como una

incidencia globalmente inferior a la observada en mujeres cuyo primer parto es tardío (60).

La paridad es un factor protector, siendo este efecto más pronunciado en las mujeres con menor tiempo transcurrido entre un nacimiento y otro (59). La lactancia materna prolongada constituye un factor de protección (59). Así mismo, la ooforectomía temprana también reduce el riesgo (59) (60).

### **2.1.3. ENFERMEDADES BENIGNAS DE LA MAMA**

En las lesiones no proliferativas (adenosis, ectasia ductal, hiperplasia epitelial leve) el aumento de riesgo es prácticamente nulo. La mastopatía proliferativa representa entre un 1/4 y un 1/3 de todas las biopsias por enfermedad benigna de la mama y, de ellas solo un 5-10% tiene atipia celular. En la enfermedad proliferativa sin atipia (hiperplasia epitelial moderada o florida), el riesgo se incrementa por 1.5-2. En la enfermedad proliferativa con atipia (la hiperplasia ductal atípica e hiperplasia lobulillar atípica) el incremento es 4.5-5 veces más. El carcinoma ductal in situ constituye una lesión maligna preinvasiva, en cambio el carcinoma lobulillar in situ, es considerado un marcador de alto riesgo (59).

## **2.2. FACTORES EXTRÍNSECOS**

### **2.2.1. FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS**

Se ha observado que la frecuencia de cáncer de mama es ligeramente superior en áreas urbanas que en áreas rurales, independientemente de que la región geográfica a analizar pertenezca a una zona de máxima o mínima incidencia. A diferencia del resto de cánceres más comunes, la incidencia de cáncer de mama es superior en las mujeres de clase social más elevada respecto a aquellas de clase baja. En este sentido, las mujeres de nivel socioeconómico más alto generalmente tienen su primer hijo a mayor edad, tienen menos hijos y le dan el pecho durante un periodo más corto. Sin embargo, una vez que se ha establecido la enfermedad el pronóstico es peor para las mujeres de nivel socioeconómico más bajo.

### **2.2.2. FACTORES AMBIENTALES**

Parece ser que la asociación entre radiaciones ionizantes y el cáncer de mama está relacionada con la edad de exposición, de modo que, cuando la irradiación tiene lugar en la infancia y adolescencia, el riesgo es mayor,

disminuyendo cuando la radiación se ha iniciado después de los 30-39 años y siendo prácticamente despreciable si es posterior a los 40 años.

### 2.2.3. FACTORES NUTRICIONALES Y ANTROPOMÉTRICOS

Desde hace tiempo, se sospecha que la dieta pueda jugar un papel en la etiología del cáncer de mama, particularmente una dieta rica en grasa, ya que existe una correlación excelente entre la variación internacional en la ingesta de grasa en la dieta y la incidencia de cáncer de mama, y, además se ha observado en experimentación animal que dietas de elevado contenido en grasa favorecen la aparición de tumores mamarios.

La mayoría de los estudios encuentran que el sobrepeso corporal incrementa el riesgo de cáncer de mama en la mujer postmenopáusica, mientras que parece estar asociado con una ligera disminución del riesgo de cáncer de mama en la mujer premenopáusica. Se observa una asociación positiva entre la estatura y el cáncer de mama, particularmente en mujeres postmenopáusicas. Un mayor índice de masa corporal tienen un efecto adverso sobre la esperanza de vida en general y también se asocia con un peor pronóstico en el cáncer de mama (61) (62) (63)

### 2.2.4. FACTORES DE ESTILO DE VIDA

El consumo de alcohol aumenta la frecuencia del cáncer de mama, ya que el alcohol aumenta los niveles de estrógenos circulantes (59) (64). El consumo de cigarrillos no parece estar implicado en la etiología del cáncer de mama (59). Se ha demostrado que la actividad física en la adolescencia y en las primeras etapas de la vida adulta reduce el riesgo de cáncer de mama en mujeres pre y perimenopáusicas. Las reducciones del riesgo pueden estar mediadas por hormonas, ya que la actividad física retrasa el inicio de la menarquia y disminuye el número de ciclos menstruales ovulatorios (61).

### 2.2.5. FACTORES HORMONALES EXÓGENOS

#### 2.2.5.1 CONTRACEPTIVOS HORMONALES Y CÁNCER DE MAMA

Las mujeres que utilizan anticonceptivos orales (AHO) no presentan un riesgo significativamente mayor de desarrollar un cáncer de mama (65) (66) (67) (68) y, teniendo en cuenta los efectos beneficiosos de los AHO (anticoncepción en sí misma, regulación del ciclo menstrual, protección frente a la anemia, osteoporosis, dismenorrea, tensión premenstrual, cáncer de ovario, endometrio, artritis reumatoide....), estos, exceden cualquier

posible riesgo. Hay una asociación inversa entre el empleo de anticonceptivos hormonales orales y el riesgo relativo de aparición de cualquier tipo de patología mamaria benigna, así como una disminución progresiva del riesgo relativo en mujeres portadoras de dicha patología benigna (66) (69).

Así mismo en el seguimiento de los anticonceptivos hormonales orales, permite que mujeres que hacen revisiones periódicas por un lado y, por otro según algunos autores, los AHO pueden producir una disminución de la densidad mamaria, lo cual facilita el seguimiento de la mama mediante pruebas complementarias. Los AHO por sí mismos (quitando los factores de riesgo asociados: retraso del primer embarazo o la no existencia del mismo, tipo de alimentación, etc.) no parecen aumentar el riesgo relativo de cáncer de mama. Algunos autores aconsejan valorar individualmente (riesgo/beneficios), el uso de anticonceptivos hormonales orales en mujeres con menos de 25 años, sobre todo con historia familiar positiva de cáncer de mama.

Son muchos los estudios de casos-control (70) (71) (72) (73) (74) que no demuestran un RR aumentado de cáncer de mama en las usuarias de AHO (RR de 0,7-1,35); (tabla 10) los pocos estudios que indican un RR más elevado, tenían factores de confusión y estaban únicamente en el límite de la significación estadística.

**Tabla 10: Riesgo de cáncer de mama en las usuarias de AHO**

<b>Estudio (RR)</b>	<b>Riesgo relativo</b>
CASH Study (1986)	1,00
Prentice & Thomas (1987)	1,00
UK Study (1989)	1,43
WHO (1990)	1,15
Thomas (1991)	1,00
Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (1996)	1.07

#### 2.2.5.2. TRATAMIENTO HORMONAL SUSTITUTIVO (THS)

##### **THS y su incidencia en el cáncer de mama. estudios de máxima evidencia**

Se han publicado multitud de estudios estadísticos, revisiones bibliográficas y meta-análisis, para intentar explicar el verdadero riesgo etiopatogénico en el cáncer de mama de las hormonas utilizadas en la THS en mujeres menopáusicas. A favor de una mayor efectividad y sentido

práctico, solo se mencionan los estudios más representativos y actuales. Comentar también los meta-análisis de Dupont y cols. (1991) <sup>(76)</sup>, Grady (1992) <sup>(77)</sup>, Sillero-Arenas (1992) <sup>(78)</sup>, Colditz (1993) <sup>(79)</sup>, Steinberg (1994) <sup>(80)</sup> y Delgado (1994) <sup>(81)</sup>.

El primer trabajo es el que publican en 1997, Beral y cols <sup>(82)</sup>. Realizado sobre 51 estudios epidemiológicos, incluye 52.705 mujeres con cáncer de mama invasivo y un grupo control de 108.411 mujeres sin tumor de mama. El principal hallazgo establece que cuando se utiliza THS por encima de 5 años se produce un aumento del riesgo de un 35%, con un RR: 1,35; IC del 95% 1,21-1,49. Este riesgo disminuye con el transcurso de los años y prácticamente desaparece totalmente a los 5 años de acabar dicha terapia, con un RR: 1,07 IC 95%, 0,97-1,18.

**El Women' s Health Initiative Study (WHI)** fue desarrollado por el Instituto Nacional de la Salud de los EE. UU. La edad de las mujeres osciló entre 50 y 79 años, con un seguimiento medio a 5,2 años en el período comprendido entre 1993-1998. Las pacientes fueron aleatorizadas en 3 brazos: un grupo de 8.102 mujeres con placebo, un grupo de 8.506 pacientes con THS a base de estrógenos conjugados equinos (0,625 mg/día) y acetato de medroxiprogesterona (2,5 mg/día) y un tercer grupo de 10.739 mujeres histerectomizadas que recibieron sólo estrógenos conjugados (0,625 mg/día) <sup>(83)</sup>.

Los objetivos de este estudio fueron evaluar el índice de riesgo para cáncer de mama y cáncer de colon y el grado de prevención sobre la enfermedad coronaria y las fracturas de cadera. Con una mediana de seguimiento de 5,2 años, los tumores invasivos de la mama excedían el límite previsto para este efecto adverso en el primer grupo de pacientes con THS. Frente a la reducción de riesgo por 10.000 mujeres-año de 6 cánceres colorrectales y 5 fracturas de cadera, se incrementaban para el mismo grupo 7 procesos cardiovasculares, 8 accidentes cerebro-vasculares y 8 cánceres invasivos de mama. El balance riesgo-beneficio claramente se decantaba hacia un aumento de riesgo, motivo por el que se interrumpió este brazo de estudio.

El grupo de mujeres histerectomizadas, que tomaba sólo estrógenos, continuó, planeándose que finalizara en marzo de 2005, con un seguimiento medio de 8,5 años, pero también tuvo que cerrarse en abril de 2004. El motivo de dicha suspensión fue que los beneficios en la prevención de cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular y trombosis venosa no se demostraban, al aumentar el RR: 1,29; 1,41; y 2.11, respectivamente.

En relación al cáncer de mama, no existían diferencias en la incidencia de cáncer de mama in situ para el grupo tratado con THS y el grupo placebo. Para el cáncer de mama invasivo el aumento apareció a partir

de los 4 primeros años de tratamiento con 3,8 casos por cada 1.000 mujeres-año en el grupo tratado frente a 3 casos por 1.000 mujeres-año en el grupo placebo, incremento de RR: 1,26; 95% IC: 1,00-1,59. Este aumento del riesgo se daba en las mujeres que habían sido tratadas con THS en los años previos al estudio -265 de ellas - frente a las que no habían recibido tratamiento que eran el 74%. En este último grupo sin tratamiento previo, el RR no se modificaba y era de 1,06. También se pudo comprobar que las características de los nuevos casos de tumores mamarios eran de menor agresividad, con menor número de ganglios afectos y mejor pronóstico, sin duda por que su diagnóstico se realizó en estadios más tempranos (84). Como conclusión, en lo referente al cáncer de mama no deja de ser relevante que en aquellas mujeres con THS el riesgo relativo fue bajo al oscilar entre un 1,06 y un 1,26 y que éste se pondría de manifiesto a partir de los 4 años de su uso.

**El Million Women Study (MWS)** (85), es un estudio llevado a cabo en el Reino Unido desde mayo de 1996 hasta marzo de 2001, con 1.084.110 mujeres reclutadas, de edades comprendidas entre 50 y 64 años, invitadas por el Programa de Screening de la mama del Servicio Nacional de Salud (NHSBSP). Su objetivo fue investigar la incidencia y el índice de mortalidad del cáncer de mama en mujeres con diferentes pautas de THS. A diferencia del WHI, se trata de un estudio de cohortes retrospectivo y el número de pacientes en él incluidas, suponía el 50% de las mujeres de este país dentro de este rango de edad. Los resultados obtenidos evidenciaron que el RR de CM aumenta desde el primer año de THS.

El estudio de cohortes prospectivo **E3N-EPIC** (European Prospective into Cancer and Nutrition), (86) coordinado por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer y en colaboración con el Instituto Gustave-Roussy de Francia, es el primero que compara el riesgo relativo para cáncer de mama con el uso de diferentes tipos y vías de administración de THS. De este estudio, realizado sobre población francesa y por tanto extrapolable a nuestro país, se puede concluir que la terapia combinada de estrógenos en parche o gel con progesterona natural no aumenta el riesgo de cáncer de mama en un período de al menos 4 años. En cambio, la combinación de estrógenos y progestágenos sintéticos si incrementa este riesgo en un plazo inferior a 2 años.

### **Nuevas perspectivas de la THS**

En el momento actual, tenemos la posibilidad de emplear un amplio y variado arsenal terapéutico para tratar los síntomas menopáusicos en mujeres que no deseen tomar una THS clásica. De entre todas las posibilidades vamos a

comentar los dos fármacos que además de su indicación en sintomatología climatérica van a tener una repercusión directa sobre la mama.

El raloxifeno (RLX) es un modulador selectivo de receptores estrogénicos de segunda generación. Mejora especialmente la masa ósea y el aparato cardiovascular, gracias a su efecto positivo sobre el perfil lipídico. El estudio más importante que avala su eficacia es el ensayo MORE (Multiple Outcome of Raloxifene Evaluation) <sup>(87)</sup>, demostró que en 4 años de tratamiento con RLX se redujo la incidencia del cáncer de mama invasivo en un 72%, con un RR: 0,28; 95% IC: 0,17-0,46.

A partir de esta información se diseñó el ensayo CORE (Continuing outcomes relevant to Evista®) <sup>(88)</sup>, cuyo objetivo primario fue evaluar la incidencia de CM invasivo en las participantes del ensayo MORE, después de otros 4 años de seguimiento. La reducción aumenta al 66% en los casos de tumores de mama con receptores de estrógeno positivos. Los resultados a los 8 años de seguimiento del MORE y del CORE muestran una reducción de la tasa de incidencia del CM invasivo en un 66% con un RR: 0,34; 95% IC: 0,22-0,50. El ensayo clínico Study of Tamoxifen Against Raloxifene (STAR) <sup>(89)</sup>, se puede considerar como una continuación de los estudios anteriormente comentados, su objetivo fue comparar el raloxifeno con el tamoxifeno en la prevención de padecer cáncer de mama en mujeres que presentaban riesgo elevado.

Los datos conocidos hasta el momento son: ambos fármacos redujeron el 50% de cáncer de mama invasor. Así mismo, con tamoxifeno se redujo hasta un 50% la aparición de CDIS (carcinoma ductal in situ) y CLIS (carcinoma lobulillar in situ), lamentablemente con raloxifeno no se consiguió este beneficio, quizás sea este dato una pequeña laguna en este esperado ensayo. En Mayo del 2006, la FDA admite la designación del raloxifeno como Orphan Product para la reducción de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas, este hecho abre el arco de indicación ya que no se refiere solo a mujeres osteroporóticas sino que lo hace extensible a todas las mujeres postmenopáusicas.

### **3. PREVENCIÓN EN CÁNCER DE MAMA**

#### **3.1. INTRODUCCIÓN:**

Datos recientes de la OMS/UICC indican que anualmente mueren en el mundo por cáncer más de 6 millones de personas y se diagnostican más de 10 millones de nuevos casos, temiéndose que en la próxima década siga sin verse una solución definitiva del problema <sup>(90)</sup>.

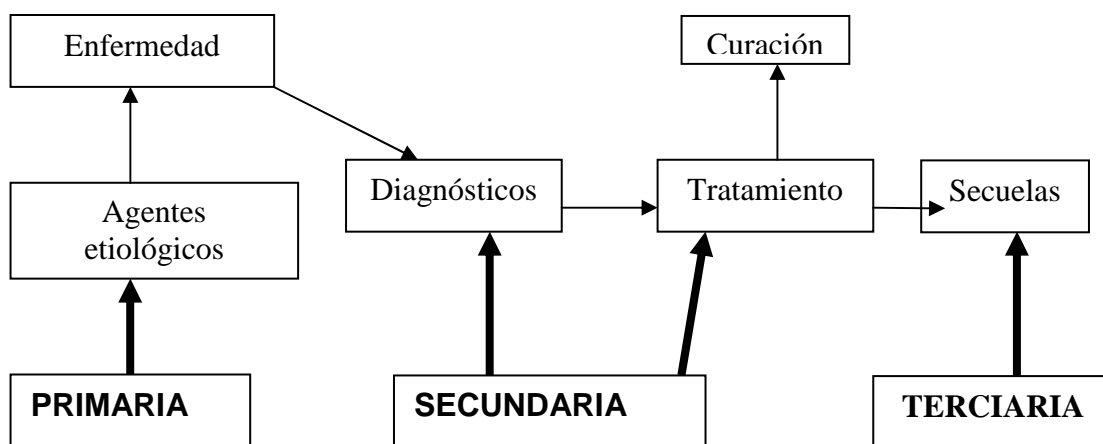
Dada la lenta mejoría experimentada en las posibilidades de curación o en alargar la supervivencia, que a los 5 años no supera globalmente el 50% de los enfermos tumorales. La prevención de la enfermedad o su diagnóstico precoz, en un fase con mejores posibilidades terapéuticas, constituyen instrumentos importantes de abordaje del problema, en espera de que la aplicación de la moderna tecnología y conocimientos (nuevas modalidades diagnósticas, nuevas drogas, tratamientos intensivos, terapia génica, etc..) permitan dar el paso definitivo.

### Tipos de prevención:

La finalidad general de toda estrategia de prevención y control del cáncer debe consistir en prevenir la aparición de la enfermedad, reducir la morbilidad y mortalidad cuando la enfermedad no se ha podido evitar y proporcionar la atención sanitaria adecuada (91).

La prevención de cualquier enfermedad está basada en actuaciones que se llevan a cabo a tres niveles diferentes.

**Figura 2: Niveles de prevención**



#### A. Prevención primaria

Tras conocer el agente etiológico y/o los factores que predisponen a padecer cierta patología, consiste en evitar, en la medida de lo posible, la exposición de la población correspondiente.

#### B. Prevención secundaria

Si no es posible evitar la enfermedad, se pretende conseguir, al menos, que su gravedad y complicaciones sean menores y su tratamiento más fácil. Está basada en el diagnóstico precoz.



### C. Prevención terciaria

Intenta reducir o paliar las secuelas de la enfermedad una vez que se ha padecido. Incluye rehabilitación, reconstrucción de mastectomías, integración social.....

## **3.2. PREVENCIÓN PRIMARIA**

El objetivo de la prevención primaria es reducir la incidencia del cáncer en la población susceptible de desarrollar la enfermedad mediante la intervención sobre los factores de riesgo que tienen un mayor impacto en la comunidad. Los factores de riesgo son aquellos estilos de vida, factores físicos, químicos, biológicos o sociales que incrementan el riesgo de padecer un cáncer (92). Un número limitado de factores de carácter ambiental, y por tanto teóricamente controlables, son responsables de la mayor parte de los tumores (93) (94).

La evidencia establecida y consensuada sobre los factores de riesgo efectivamente prevalentes ha quedado recogida en el Código Europeo contra el Cáncer (95). El conocimiento existente sobre otros factores de riesgo, como son los genéticos y los virus, es aún limitado, así como las aplicaciones preventivas.

Como los factores de riesgo del cáncer están en su mayor parte relacionados con diferentes tipos de cáncer y con otras enfermedades crónicas, existen pocas recomendaciones de prevención primaria que sean exclusivas de un solo tipo de cáncer, con excepción de la limitación de la exposición solar y a determinados carcinógenos laborales. Por tanto, las actividades de prevención relacionadas con la dieta, el consumo de alcohol o la obesidad, que, junto con la actuación sobre el tabaquismo (96) (97), son las principales medidas de prevención primaria del cáncer, se deben llevar a cabo en el contexto general de la prevención de otras enfermedades crónicas con las que estos factores están también asociados.

### **3.2.1 MÉTODOS DE PREVENCIÓN PRIMARIA EN EL CÁNCER DE MAMA**

La intervención sobre factores como la edad del primer embarazo (98) el número de hijos o la práctica de la lactancia materna es difícil porque implica cambios sociales no siempre posibles en los países desarrollados; (99) pero existen otras líneas de actuación, que se resumen a continuación:

#### **Prevención primaria**

- Evitar la obesidad en postmenopáusicas
- Retrasar el inicio del uso de anovulatorios
- No utilizar tratamientos estrogénicos de forma indiscriminada

- No realizar mamografías innecesarias con menos de 30 años
- Profilaxis con tamoxifeno, sólo en casos de alto riesgo
- Mastectomía bilateral si mutación de BRCA 1 o 2

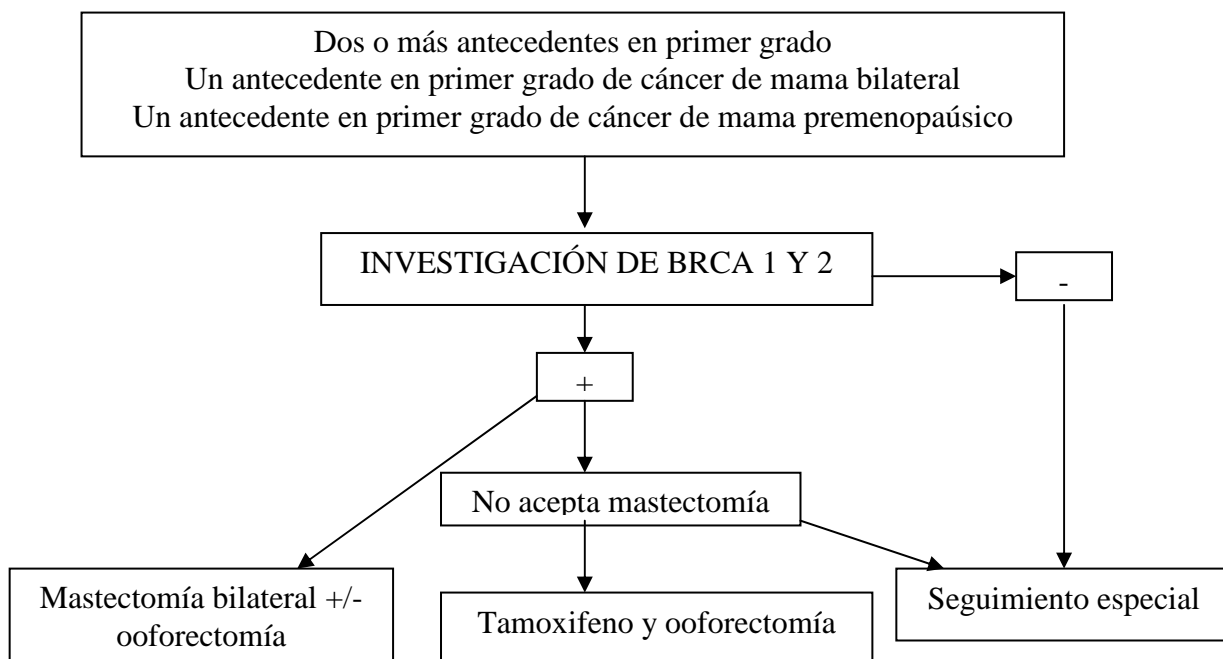
#### Prevención secundaria

- Campañas de información sobre autoexploración
- Campañas de diagnóstico precoz
- Seguimiento estricto de las pacientes de alto riesgo

#### Prevención terciaria

- Profilaxis y tratamiento del edema del brazo
- Reconstrucción postmastectomía
- Mejoras en las técnicas radioterápicas
- Apoyo psicológico y social

**Gráfico 7: Actitud en caso de antecedentes familiares de cáncer de mama.**



### 3.3. PREVENCIÓN SECUNDARIA

La detección precoz del cáncer, también denominada cribado o prevención secundaria, pretende mejorar el pronóstico de la enfermedad, al diagnosticarla en estadios más iniciales. En este sentido, se han propuesto numerosas pruebas que se pueden utilizar para detectar, en una población aparentemente sana, a aquellas personas que pueden estar enfermas antes de que manifiesten síntomas clínicos propios de la enfermedad. Sin embargo, cuando se analiza la evidencia existente obtenida mediante

ensayos aleatorios controlados se concluye que, hasta el momento, únicamente se recomienda realizar programas de detección precoz en el cáncer de mama y en el cáncer de cuello de útero.

En un programa de cribado se invita sistemáticamente desde el sistema sanitario a un grupo de población, asintomática o aparentemente sana, a que voluntariamente se someta a una determinada prueba de laboratorio, radiológica o de otro tipo. El objetivo de esta prueba no es realizar un diagnóstico definitivo, sino que simplemente sirve para diferenciar cuáles son los individuos que pueden padecer la enfermedad de los que no es probable que la padezcan. Cuando se aplica a grandes grupos de población, generalmente definidos según criterios de edad y sexo, se habla de *cribado poblacional*, de los cuales el cribado de cáncer de mama y el de cáncer de cuello de útero son los ejemplos más frecuentes.

El cribado se debe distinguir de la *búsqueda activa de casos*, que se lleva a cabo aprovechando las visitas de los individuos a centros de atención primaria de salud por cualquier motivo, o el que se realiza de *forma oportunista en consultas de ginecología*. En estos casos el médico que realiza la prueba de diagnóstico precoz tiene una responsabilidad clara en el seguimiento de los participantes que han dado positivo en la prueba. En cambio, en el caso del cribado poblacional, el profesional sanitario no tiene responsabilidad directa en el seguimiento posterior del participante, sino que el programa responsable de organizar el cribado poblacional es el que debe prever el circuito asistencial que realizarán los individuos que requieren confirmación diagnóstica.

En general, para plantear la necesidad del cribado, hay que tener en cuenta si la enfermedad o problema de salud objeto de cribado es importante por su impacto en la comunidad en términos de la mortalidad y morbilidad causada, así como de disminución de la calidad de vida de los pacientes.

Además, no conviene olvidar que la enfermedad debe presentar una fase presintomática identificable mediante una prueba de cribado, y esta debe cumplir los criterios de validez, seguridad, aceptabilidad y sencillez en la aplicación, y que el uso de un tratamiento en esta fase debe mejorar el pronóstico de la enfermedad en comparación con su aplicación en el momento de diagnóstico clínico habitual. También es importante la existencia de recursos sanitarios disponibles suficientes para llevar a cabo no sólo el cribado, sino también el diagnóstico y tratamiento de los casos detectados.

Por **validez** se entiende el grado en que el resultado de una prueba de cribado es concordante con el resultado del proceso diagnóstico posterior, en el que se utilizará la prueba de referencia diagnóstica existente.

La comparación entre el resultado de la prueba de cribado y la confirmación diagnóstica posterior plantea cuatro situaciones diferentes:

- a) Un resultado positivo verdadero, es decir, la prueba es positiva y el paciente tiene la enfermedad
- b) Un resultado falsamente positivo, es decir, la prueba es positiva pero el paciente no padece la enfermedad
- c) Un resultado falsamente negativo, es decir, la prueba es negativa pero el paciente presenta la enfermedad
- d) Un resultado negativo verdadero, es decir, la prueba es negativa y el paciente no tiene la enfermedad

La validez de la prueba de cribado se mide mediante su sensibilidad y su especificidad. Por *sensibilidad* se entiende la probabilidad de obtener un resultado positivo a la prueba de cribado en los individuos que tienen la enfermedad. La *especificidad* se refiere a la probabilidad de obtener un resultado negativo a la prueba de cribado en los individuos verdaderamente sanos, y expresa la capacidad de la prueba para identificar correctamente los individuos que no tienen la enfermedad.

A mayor sensibilidad, menor es la probabilidad de que la prueba de un resultado negativo si el individuo está enfermo. A mayor especificidad, menor es la probabilidad de dar negativo en la prueba y no estar sano. La sensibilidad y la especificidad son características de cada prueba, aunque las condiciones de aplicación y los criterios utilizados para dar un resultado positivo o negativo pueden hacerlas variar.

La **seguridad** de la prueba se mide a partir del valor predictivo de un resultado positivo (o valor predictivo positivo), que se puede definir como la probabilidad de que el individuo tenga realmente la enfermedad cuando ha dado un resultado positivo a la prueba; es decir, la probabilidad de que en el proceso de confirmación diagnóstica posterior se encuentre la enfermedad. El valor predictivo depende de la sensibilidad, de la especificidad y de la prevalencia de la enfermedad. El valor predictivo de un resultado positivo es mayor cuanto más elevada es la prevalencia de la enfermedad. Este hecho sirve de base para las estrategias de cribado de poblaciones de alto riesgo: - cuanto mayor sea la frecuencia de la enfermedad, mayor probabilidad existirá de que frente a un resultado positivo el individuo esté realmente enfermo.

El hecho de que la prueba de cribado se aplique a población asintomática y a iniciativa del profesional sanitario subraya la necesidad de que su aplicación conlleve un riesgo mínimo y de que sea **aceptable** para la población, si se quiere conseguir una alta participación.

Además, un programa de cribado poblacional debe cumplir el criterio de que sea coste-efectivo aceptable y, fundamentalmente, se debe garantizar

que se lleve a cabo a lo largo de los años y en los intervalos de tiempo previstos. Sirve de muy poco realizar el cribado como una actividad episódica o errática sin tener en cuenta que un resultado negativo a una prueba sólo protege durante un período de tiempo determinado, no para toda la vida. Por otro lado, cabe recordar que el cribado selectivo de grupos de población específicos que presentan mayor incidencia tiene habitualmente una mejor relación coste-efectividad.

La detección precoz presenta diversas **ventajas** entre las que cabe destacar:

- Mejor pronóstico de la enfermedad, cuando el cribado es eficaz; que conlleva a una mejora en supervivencia libre de enfermedad y a una reducción en el número de muertes.
- Tratamientos menos agresivos, al diagnosticar en estadios más precoces; esto da lugar a una mejora en la calidad de vida y a un importante ahorro de gastos en la terapéutica.
- Efecto tranquilizador ante un resultado negativo, cuando se trata de un verdadero negativo

Sin embargo también existen **desventajas** potenciales del cribado:

- Exámenes innecesarios y ansiedad en falsos positivos
- Morbilidad prolongada en casos sin mejora de pronóstico
- Sobretratamiento de lesiones imprecisas
- El gasto que supone los tratamientos innecesarios de lesiones dudosas
- La ansiedad que puede producir los resultados falsamente positivos
- El efecto falsamente tranquilizante de los resultados falsos negativos, con pérdida de oportunidad de diagnóstico precoz
- Riesgos potenciales de algunas pruebas de cribado que, aunque sean muy reducidos, pueden existir.

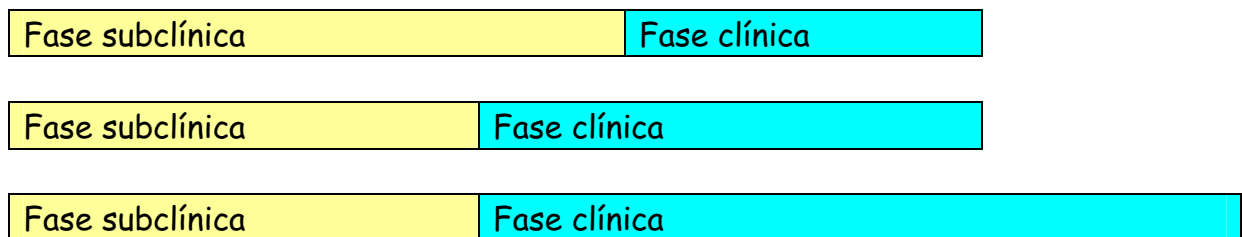
Para que un programa de cribado sea efectivo es esencial el grado de participación de la población invitada. Se ha afirmado que una tasa de participación del 70% es una cifra razonable para conseguir los beneficios esperables de aplicar el programa a una población determinada.

La participación tiene dos aspectos distintos, el referido a la primera prueba y a las subsiguientes, ya que, en algunas pruebas de cribado propuestas, la participación en el primer cribado puede ser considerable pero se plantean problemas con las pruebas subsiguientes.

Es importante señalar que, paradójicamente, aunque el tratamiento no sea efectivo, el diagnóstico precoz de cualquier cáncer incrementará aparentemente la supervivencia del paciente. Este hecho se puede explicar a partir de tres tipos de sesgos:

- **Sesgo de selección:** se debe a que las personas que participan en programas de cribado y, sobre todo, en actividades preventivas voluntarias suelen tener mayor cuidado de su propia salud que las no participantes, lo cual puede explicar una menor mortalidad en este grupo.
- **Sesgo del tiempo de adelanto diagnóstico:** se refiere al tiempo transcurrido entre el momento del diagnóstico realizado mediante la prueba de cribado y el momento en que se hubiera realizado el diagnóstico clínico habitual. Este sesgo se produce cuando se dispone de una prueba de cribado que permite detectar un caso antes que con el diagnóstico y el paciente muere en el mismo momento en que lo hubiera hecho antes, en caso de haber sido diagnosticado clínicamente. En esta situación, aparentemente el paciente ha sobrevivido más, aunque en realidad el cribado no ha aumentado la supervivencia ni mejorado el pronóstico, sino que el paciente ha sido simplemente diagnosticado cierto tiempo antes y ha conocido su enfermedad durante más tiempo <sup>(100)</sup>. (Figura 3).

*Figura 3: Sesgo de tiempo de adelanto del diagnóstico*



Si medimos la supervivencia en el momento en que se produce el diagnóstico, incluso aunque el tratamiento no haya sido efectivo aumenta la fase clínica de la enfermedad, pero a expensas de la subclínica.

- **Sesgo de duración de la enfermedad " length bias".** Se presenta cuando en el cribado se encuentran los tumores de crecimiento más lento, es decir, es más probable encontrar en el cribado pacientes con tumores de crecimiento lento y fases preclínicas de mayor duración. Por tanto, los pacientes diagnosticados en el cribado también tendrán mayor supervivencia, mientras que los tumores con crecimiento más rápido y fases preclínicas más breves tienen mayor probabilidad de ser diagnosticados clínicamente entre cribado y cribado, formando el grupo de los denominados *cáncer de intervalo*.

El estudio mediante ensayos aleatorios controlados, y utilizando variables de resultados adecuadas, permite obtener una estimación del efecto de un programa de cribado que limita hasta donde es posible el efecto de estos sesgos.

### 3.3.1 CRIBADO POBLACIONAL DEL CÁNCER DE MAMA

#### 3.3.1.1. INTRODUCCIÓN

Un programa de cribado de cáncer de mama (screening) consiste en realizar una mamografía a una población que no presenta signos ni síntomas de la enfermedad buscada, pero cuyas participantes tienen algunas características que les identifican en situación de riesgo para desarrollar esa enfermedad (cáncer de mama) cuya evolución puede mejorar mediante la detección y el tratamiento precoces. Estos programas incluyen exclusivamente a personas sanas y producen un beneficio sólo a una proporción pequeña del total de individuos que se someten a la prueba (los verdaderos positivos), sufriendo un daño todas aquellas que reciben el diagnóstico de enfermedad y no la tienen, los falsos positivos <sup>(101)</sup>. Por consiguiente, la decisión de introducir programas de cribado de cáncer de mama tiene que tomarse con la máxima precaución, la relación entre beneficio y daño tiene especial importancia y debe ser tomada en cuenta a la hora del diseño del mismo, incluyendo obligatoriamente un Programa de Garantía de Calidad (PGC). Si la calidad del programa es mala, los beneficios disminuyen y los efectos adversos aumentan, pudiendo alcanzarse un punto en el que el daño causado por el cribaje sea mayor que el beneficio a reportar <sup>(102)</sup>.

En la planificación de un programa de cribado de cáncer de mama se requiere:

- La aceptación de los estándares establecidos en la práctica clínica y basados en la evidencia.
- La observación interna de esa práctica (auditoria).
- La comparación de los resultados obtenidos con los estándares marcados como objetivo realizando los cambios que sean necesarios y así, de forma interrumpida, garantizar una calidad adecuada.

Cuando se pretende poner en marcha un programa de screening mamario se debe aprovechar la extensa literatura médica y radiológica existente, sin caer en el mito de que no existe beneficio suficientemente demostrado para determinados grupos de población. En ocasiones, al analizar programas de cribado puntuales, se descubre una calidad técnica mamográfica deficiente

o una metodología no apropiada, que a veces son las causantes de unos resultados desalentadores.

Es más lógico y necesario que los médicos y la administración sanitaria sean capaces de coordinar lo que se considera correcto desde el punto científico y lo que la economía del país nos permite ofertar.

Los resultados de estos programas se basan con frecuencia en la comparación de la supervivencia entre la población sometida al cribado y la población general. Sin embargo, éste no es un método adecuado debido a lo que se denomina "sesgo del adelanto diagnóstico", sin un verdadero efecto sobre el tiempo de evolución de la enfermedad. Para evitar este sesgo es esencial que los programas de cribado se valoren mediante Estudios Controlados y Randomizados (ECR) que hayan sido diseñados con la muerte como resultado.

### 3.3.1.2. CRIBADO DEL CÁNCER DE MAMA MEDIANTE MAMOGRAFÍA

La mamografía de cribado de cáncer de mama es una exploración radiológica mediante rayos X cuyo objetivo es detectar cánceres de mama en estadios precoces en mujeres asintomáticas. Normalmente, consiste en una proyección oblicua medio lateral o en dos proyecciones (cráneo caudal y oblicua medio lateral). Las mamografías suelen ser realizadas por técnicos en radiología e, incluso, por otros profesionales sanitarios específicamente entrenados. La interpretación de las mamografías suele realizarse en bloques por radiólogos especialmente entrenados en la lectura e interpretación de mamografías de cribado en mujeres asintomáticas. Si el resultado de esta lectura es incierto o sospechoso se repiten las pruebas mamográficas o se aplica el protocolo de confirmación diagnóstica con nuevas pruebas de imagen y/o biopsia de la mama. La ubicación física de las unidades de mamografía de cribado puede ser fija, normalmente en centros sanitarios, o en unidades móviles. Los criterios estándar de control de calidad deben ser los mismos cualquiera que sea la ubicación de estas unidades. Una baja la calidad de la mamografía de cribado reduce la validez (sensibilidad y especificidad) de la prueba e incrementa los efectos adversos de su aplicación.

Recientes evaluaciones de la validez de la mamografía en programas de cribado ofrecen resultados que confieren a esta técnica el carácter de prueba más sensible utilizable en cribado de cáncer de mama. Prácticamente todos los programas han optado por utilizar esta prueba, de forma que el cribado de cáncer de mama se relaciona siempre con la mamografía.

La sensibilidad de la mamografía, o probabilidad de detectar cáncer cuando existe, obtenida en los programas de cribado varía entre 85% y



95%. La especificidad obtenida, o probabilidad de obtener un resultado negativo cuando no existe un cáncer de mama, es superior al 90%. El valor predictivo de un resultado positivo en la mamografía de cribado varía en los programas de un 5% a un 10%; es decir, sólo 5 a 10 de cada 100 mujeres con mamografía positiva son después confirmadas como portadoras de un cáncer de mama. Este valor está muy condicionado por la prevalencia del cáncer de mama en la población que participa en el programa.

Otras técnicas de imagen de la mama se han desarrollado en la última década, (ecografía, RMN, PET <sup>(103)</sup>). no son consideradas en la actualidad como alternativas a la mamografía en el cribado del cáncer de mama y no debe emplearse de forma rutinaria <sup>(104)</sup>. Más adelante se analizará la utilidad de cada una de las pruebas radiológicas complementarias a la mamografía.

Las evidencias disponibles sobre la eficacia del cribado de cáncer de mama mediante mamografía periódica en mujeres de 50 o más años de edad es firme y consistente, y se basa fundamentalmente en los resultados de los ensayos aleatorios realizados en Canadá, Estados Unidos y Europa. La reducción de la mortalidad por cáncer de mama obtenida en los grupos de estudio en este grupo de edad se aproxima a un 30%. Esta reducción se va obteniendo de forma progresiva en los primeros 7 a 10 años de seguimiento.

### 3.3.1.3. MAMOGRAFÍA DIGITAL

En el año 2005, los primeros resultados del estudio DMIST (Digital Mammographic Imaging Screening Trial) fueron publicados. El objetivo del estudio era demostrar si la mamografía digital detectaba mayor número de casos de cáncer de mama que la mamografía convencional, empleándola en el screening en una población asintomática <sup>(105)</sup> y se ha encontrado que la mamografía digital no es significativamente más precisa en la detección del cáncer, sin embargo reduce la proporción de mujeres reevaluadas por presentar hallazgos positivos, sobre todo en un grupo de mujeres que presentan mamas densas, por debajo de los 50 años; en estos casos, se disminuyen la tasa de falsos positivos; además se elimina la variabilidad y el ruido que supone el procesado de la película;; se asocian a menos dosis de radiación, sobre todo en las mamas de gran grosor y en las muy densas; los datos digitales se pueden almacenar en discos ópticos, CD-ROM, o bien en sistemas de archivo <sup>(106)</sup>. Al final es el conocimiento y la capacidad de interpretación del radiólogo lo que cuenta en la detección del cáncer, ya que la decisión de que un hallazgo sea considerado sospechoso recae solamente en la experiencia del radiólogo. Se están realizando trabajos de tomosíntesis que abren nuevas expectativas en la mamografía digital <sup>(107)</sup>.

### 3.3.1.4. ECOGRAFÍA

La evidencia científica y la experiencia clínica del uso de la ecografía con sonda manual de alta resolución a tiempo real permite diferenciar los tumores sólidos de los quistes y así determinar las características de las masas sólidas, evaluar los nódulos palpables en mujeres jóvenes, siendo un medio eficaz y cómodo que sirve de guía para los procedimientos intervencionistas como la biopsia percutánea. No se utiliza como método de cribado, en los programas de screening, sino una vez detectada la sospecha maligna en la mamografía, complementa el diagnóstico. En el estudio de Kolbs y cols <sup>(108)</sup>; la mamografía detectó por sí sola el 48% de los cánceres de mama densas mientras que la mamografía junto con la ecografía detectó el 97%. Combinando la mamografía con la ecografía la probabilidad de no detectar un cáncer es menor del 3% <sup>(109)</sup>.

En las pacientes con cáncer de mama ya diagnosticado, la ecografía sirve para estudiar la axila, previa a la realización de la técnica de ganglio centinela. Los ganglios normales presentan una morfología ovalada y un centro graso hiperecogénico, sin lobulaciones de la cortical.

### 3.3.1.5. RESONANCIA MAGNÉTICA DE MAMA

La resonancia magnética de mama (RMN) se ha convertido en una herramienta complementaria de gran utilidad, dentro de los métodos de diagnóstico por imagen para el estudio del cáncer de mama y empieza a ser incluida en los algoritmos diagnósticos de esta enfermedad <sup>(110)</sup>. En cuanto a la realización de RMN en pacientes asintomáticas para la detección precoz de carcinomas se aconseja, en el momento actual, a aquellas mujeres con muy alto riesgo (20-25%) como las portadoras de los genes BRCA1 y BRCA2 <sup>(111)</sup>. Se ha demostrado en numerosos estudios que la RMN de mama tiene mayor aplicación en pacientes a las que se diagnostica un cáncer de mama, para la valoración de la extensión local de la enfermedad ( para la posterior decisión del tipo de cirugía conservadora o radical a emplear). También es de utilidad en pacientes que han padecido cáncer de mama por su capacidad de detectar recidivas. Esta indicada como método de evaluar la respuesta al tratamiento neoadyuvante con quimioterapia. Es la técnica de elección en el estudio de pacientes con adenopatías axilares infiltradas por adenocarcinoma sin tumor primario conocido y sin alteraciones en las técnicas convencionales de mamografía y ecografía <sup>(112)</sup>. Y por último se emplea cuando se observan hallazgos no concluyentes en mamografía y ecografía, como ocurre en los casos de asimetrías y distorsiones focales detectadas con mamografía y que no se identifican en la ecografía; si con

esta técnica no se observan imágenes sospechosas en RMN se podrá evitar las biopsias.

La mayor controversia de esta técnica es que presenta una sensibilidad muy alta para el cáncer invasivo entre el 90-97%, por lo que el valor predictivo negativo de esta técnica es muy elevado. Su especificidad es limitada y varía de 50-88% debido a que diferentes tipos de lesiones benignas también realzan tras la inyección de contraste. Como consecuencia, los falsos positivos son un problema para la interpretación de la técnica

#### 3.3.1.6. PAPEL DEL PET en el diagnóstico de cáncer de mama

El papel del PET (Tomografía de emisión de positrones) con fluorina-18 fluorodeoxiglucosa (FDG) en el diagnóstico del cáncer de mama todavía está por definir.

- Varios investigadores han analizado el papel del FDG PET en la detección de tumores primarios de mama. En general, la sensibilidad varía entre el 80 y 96% y la especificidad entre el 83 y 100%. El PET no cumple dicha sensibilidad a la hora de detectar tumores <1cm o carcinoma in situ o tumores bien diferenciados de crecimiento lento disminuyendo la sensibilidad al 57% para tumores infiltrantes <1 cm , en comparación a las lesiones de 1cm , donde la sensibilidad es del 91% <sup>(113)</sup> <sup>(114)</sup>. El PET tiene mayor sensibilidad que el TAC convencional para detectar ganglios patológicos, aunque ni puede precisar el número de ganglios ni tampoco detectar pequeñas micrometástasis que pueden ser importantes para precisar el pronóstico y, sobre todo, el tratamiento posterior, además el PET da lugar a falsos negativos para lesiones pequeñas por lo que no es útil para el diagnóstico de metástasis ganglionares axilares.
- Varios estudios relativamente recientes analizan el papel del PET/TAC para el estadificación del cáncer de mama frente a las técnicas convencionales (<http://clinicaltrials.gov>) y encuentran un probabilidad de detectar metástasis a distancia alrededor del 5-7,5%.

#### 3.3.1.7. LA EDAD COMO CONTROVERSIAS

Existe controversia sobre la edad a la que las mujeres deben iniciar las mamografías de cribado, resulta evidente que la supervivencia del cáncer de mama está altamente relacionada con el estadio en el momento del diagnóstico, independientemente de la edad, y que el cribado mediante mamografía es capaz de detectar algunos cánceres en estadios tempranos,

también en las mujeres jóvenes. Esto haría esperar que el cribado pudiera reducir también la mortalidad en mujeres jóvenes, aunque este efecto fuera menor que en mujeres mayores de 50 años.

Muchos han atribuido la ausencia de beneficio de adelantar la edad del cribado a 40 años, a la menor sensibilidad de la mamografía para detectar cáncer en este grupo de mujeres por tener una mama densa, dado que potencialmente limita la visualización del tumor. Sin embargo, de todos es conocido que el reemplazamiento del tejido fibroglandular se realiza de una forma progresiva desde los 30-70 años y no de forma brusca a partir de los 50 años <sup>(115)</sup>. Muchas mujeres jóvenes tienen una mama grasa y muchas mujeres mayores tienen una mama densa en la práctica diaria.

La razón más plausible, para la ausencia de beneficio estadísticamente significativo en jóvenes incluida en los Estudios Controlados y Randomizados (ECR), es la menor incidencia del cáncer de mama, el relativo menor número de mujeres jóvenes registradas en los ECR y el largo período de tiempo que debe de transcurrir hasta que ocurre el beneficio. Se calcula que para demostrar un beneficio estadísticamente significativo en un screening de mujeres jóvenes, sería necesaria la participación en el programa de una población de 500.000 mujeres de 40-49 años. Ninguno de los ECR ha incluido suficientes mujeres de 40-49 años, especialmente para evaluar este grupo. Se analizan a continuación los más representativos:

**\* Los meta-análisis realizados hasta 1995 por Elwood JM et al, Glazziou PP et al. y Kerlikowske K et al, <sup>(116)</sup> <sup>(117)</sup> <sup>(118)</sup> sugieren un pequeño beneficio en el screening de mujeres menores de 50 años a pesar de que el seguimiento es corto, incluyendo los datos obtenidos por el Nigemegen Holland Study y el Nacional Breast Screening Study (NBSS) de Canadá, que presentan deficiencias tanto en su diseño como en la técnica mamográfica empleada.**

**\* Posteriores meta-análisis realizados en 1995 (Smart CR et al. y el Falun Meeting Comité) <sup>(119)</sup> <sup>(120)</sup>. Incluyen seguimientos más largos que demuestran una reducción de mortalidad estadísticamente significativa para la franja de edad de 40-49 años, que alcanza el 24% en 7 ECR y algo menos, el 16%, si se incluye el NBSS, pero que sigue teniendo significación estadística.**

**\* En 1997 Hendrick et al <sup>(121)</sup> encuentran una reducción de la mortalidad del 18% en 8 ECR y del 29% en el meta-análisis de los 5 ECR suecos para el grupo de 40-49 años. Como se ve, con un incremento de la duración del**

seguimiento en los sucesivos meta-análisis, se observa un progresivo aumento de la reducción de la mortalidad.

\* **En el estudio de HIP(Health Insurance Plan Projet (1963-1986) de Shapiro et al** <sup>(122)</sup> donde se valoran las muertes en los primeros 5 años; no se encuentran diferencias. Sin embargo, después de 18 años de seguimiento de HIP se ve una reducción de la mortalidad estadísticamente significativa, del 25% en mujeres de 40-49 años y del 21% en mujeres de 50-59 años desde el comienzo del estudio, (es decir cuando los seguimientos son más largos en el tiempo se encuentra mayor reducción en la mortalidad)

\* **Chu et al**, <sup>(123)</sup> utilizando un parámetro distinto como es la reducción de la mortalidad, llegan a la misma conclusión cuando comparan el grupo sometido a cribaje y el control, dichos resultados lo publican en el *Health Insurance Plan Clinical Trial 1988*

\* **Bjurstam et al (1997)** <sup>(124)</sup> publican una reducción del 45% en mujeres de 39-49 años en ECR de *Gothenburg Breast Screening Trial*.

\* **Tabar et al (2000)** <sup>(125)</sup> publicaron la eficacia del screening mamográfico para reducir la mortalidad en mujeres de edades de 40-74 años *en el Programa Sueco de los dos Condados*, con un seguimiento de 29 años ,se desarrolló en 3 períodos:

1. Entre 1968 y 1977, donde no se ofertaba cribaje.
2. Entre 1978 y 1987, donde se invitó a participar en un estudio controlado al 58% de las mujeres entre 40 y 74 años.
3. Entre 1988 y 1996, en el que se ofreció el cribado al 100% de las mujeres de 40 a 69 años.

Comparando el período 3 con el 1, se obtiene una reducción de la mortalidad del 23% para el grupo de 40 a 69 años.

\* El **meta-análisis** más polémico publicado en la literatura (revista Lancet) es el realizado por los daneses **P.C. Gotzsche y O.Olsen** <sup>(126)</sup> al comienzo del año 2000, donde se llega a la conclusión de que "la mamografía no estaba justificada", después de estudiar 8 ERC y basándose fundamentalmente en los de Malmoe y de Canadá, los cuales presentan algunas deficiencias, que se exponen a continuación:

1. El **segundo programa de Suecia, realizado en Malmoe (ANDERSON ET AL,1997)** <sup>(127)</sup> incluye 21.000 mujeres mayores de 45 años con dos proyecciones mamográficas en los dos primeros

exámenes, seguidos de tres estudios mamográficos con una sola proyección. El intervalo fue de 18 a 24 meses. Se consiguió una reducción de la mortalidad del 19% después de 12 años, pero en mujeres mayores de 50 años, no se detecta reducción de la mortalidad en el grupo 40-49 años. Sin embargo, el número de mujeres del grupo control que tenían al menos una mamografía hecha, hallazgo especialmente frecuente en el grupo 45-49 años (34%), era del 24%; además, un 20% de los carcinomas del grupo control fueron diagnosticados mamográficamente. Todo esto explica la falta de beneficio en el grupo de 45-49 años.

2. **En el programa de Canadá** <sup>(128)</sup> se incluyen dos estudios randomizados, en el año 2000 y 2002, en el que se comparan 2 grupos de mujeres:

- A las que se realiza mamografía de screening anual, más examen físico y autoexploración
- Mujeres con examen físico y autoexploración

En edades comprendidas entre 50-59 años, un total de 39.405 mujeres (artículo publicado en el 2000) y 40-49 años, un total de 50.430 mujeres (artículo publicado 2002).

En ambos estudios se concluye que tras 11 a 13 años de seguimiento, se ha observado que la mortalidad no disminuye en el grupo en el que se ha realizado la mamografía de screening, respecto al grupo en el que sólo se ha realizado exploración física de la mama.

Este desalentador resultado puede ser atribuido a algunas anomalías en el diseño del estudio:

- Sólo se examinaba a voluntarias, produciendo una tasa de "seudoasistencia" del 100%.
- Se incluyeron pacientes sintomáticas, algunas son cánceres avanzados.
- El 50% de las mamografías eran de baja calidad, de tal manera que de los carcinomas de intervalo (carcinomas no detectados en el screening), 42% fueron diagnosticados retrospectivamente en las mamografías precedentes.
- El 20% de las mujeres del grupo control tenían una mamografía.
- El 25% de las biopsias recomendadas fueron perdidas.

En la Tabla 11 . se comenta de forma resumida los resultados ECR de mayor repercusión:

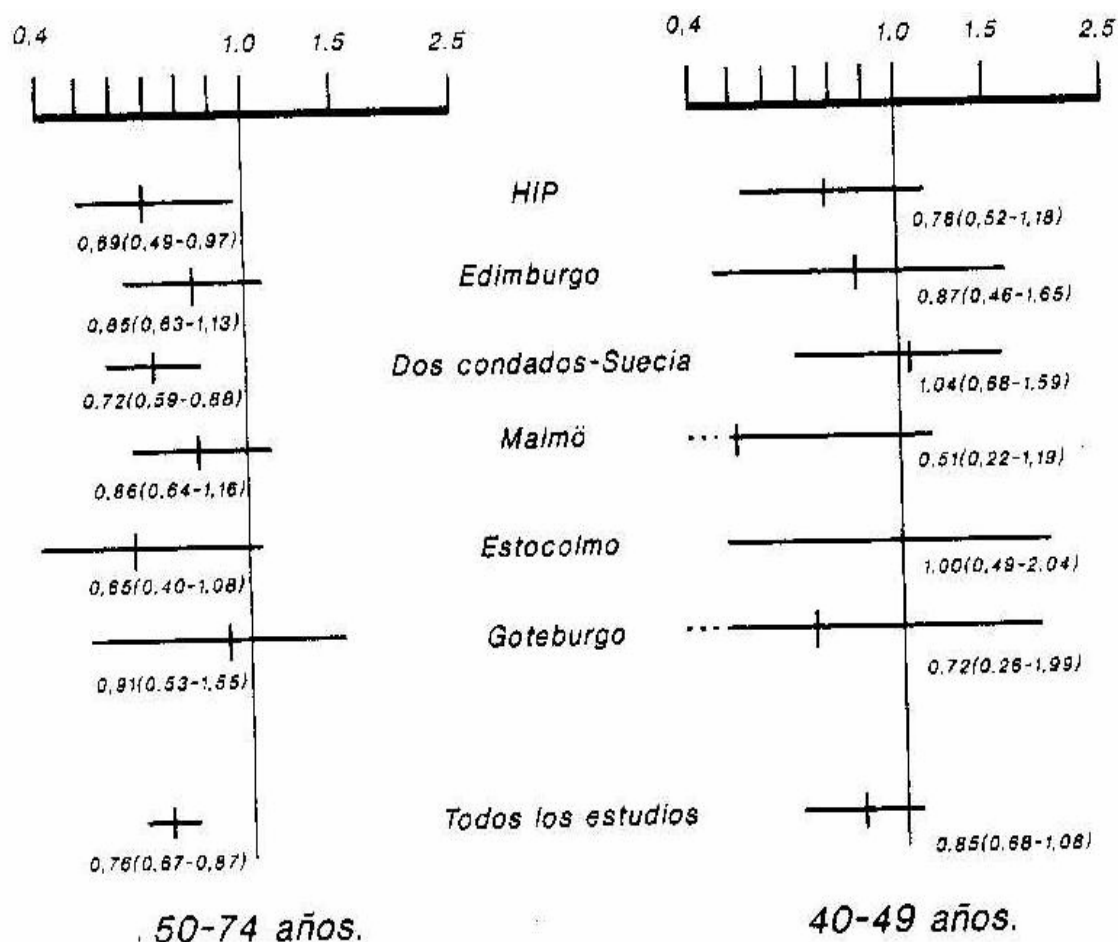
**Tabla 11: RESULTADOS DE PROGRAMAS RANDOMIZADOS**

Programa y grupo de edades	Reducción de mortalidad <u>años de seguimiento del programa</u>			Observaciones
	40-49 años	>50 años	Global	
<b>HIP (1963-86)</b> (Health Insurance Plan Project) 40-46				
	24,6% (18 años)	50% (5 años) 23%(18 años)		
<b>Suecia</b>				
Dos Condados 40-74 años(1978-1987)	No existe	40% (12 años)		Mamografía (cada 2 años)
Dos Condados (1988-96) 40-69 años			63% (29años)	
Malmoe (1997) 45-69 años	No se detecta	19% (2años)		Mamografía cada 30 meses 24% de mujeres con mamo en el grupo control
Estocolmo (1981) 40-64años (130)		43% ( 7años )	30% (7 años)	
Gothenburg (1997) 39-49 años	45% (6-7 años)			Mamografía cada 18meses
<b>Escocia(1978)</b>				
Edimburgo 45-64 años (131)		16% ( 10 años)	16% (10 años)	mamo anual menos ca de intervalo
<b>Canadá(2000/2002))</b>				
40-49 años /50-59	No disminuyó	Sólo voluntarias.20% con mamografía previa Algunas mujeres sintomática fueron incluidas 50% de las mamografías de mala calidad 42% de ca no detectados se veía.		

Actualmente, la American Cancer Society recomienda mamografía anual en mujeres asintomáticas a partir de los 40 años <sup>(132)</sup>. Varios estudios se han publicado sobre el beneficio y riesgo de realizar mamografía a mujeres entre los 40 y 49 años <sup>(133)</sup>.

En la siguiente figura 4 , se muestran los datos acerca de la reducción de la mortalidad por cáncer de mama observada en diferentes estudios controlados aleatorios. Se muestran los resultados para los intervalos de edad de cincuenta a setenta y cuatro años y cuarenta a cuarenta y nueve años separadamente; entre paréntesis figuran los intervalos de confianza al 95%. En la actualidad se considera que la elección más eficiente sería la práctica de una mamografía cada dos años, como máximo, desde los cincuenta años de edad (134) considerándose prioritario el grupo de edad de cincuenta a sesenta y cinco años (135).

**Figura 4: Reducción de la mortalidad por cáncer de mama observada en diferentes estudios controlados aleatorizados:**





### 3.3.1.8. TIPO DE TÉCNICA

Cualquier radiólogo que posea una formación adecuada, especialmente dedicada a la mamografía, conoce perfectamente que las proyecciones mamográficas son complementarias y no existe desgraciadamente ninguna que pueda visualizar todo el parénquima mamario, siendo necesaria la realización de al menos otra proyección que incluya las áreas ciegas de la primera.

Hay publicaciones que indican, que la realización de una sola proyección tiene una rentabilidad diagnóstica buena y reduce el costo, la dosis de radiación y el tiempo de realización e interpretación. Frente a esto, otros autores señalan que la práctica de una sola proyección produce una alta tasa de falsos positivos y negativos, así como una disminución de detección de cáncer de mama entre un 10 y un 20%.

Los inconvenientes de la realización de una sola proyección son: aumento de rellamadas o recitaciones, desplazamientos innecesarios y ansiedad de las mujeres. Según autores, la superioridad de la doble proyección radica más en la reducción del porcentaje de recitaciones (especificidad), que en la mejoría de los niveles de detección (sensibilidad). Los estudios que se han diseñado expresamente para valorar que es mejor si una proyección o dos <sup>(136)</sup>, no ofrecen lugar a dudas, de tal modo que cuando se realizan las dos proyecciones, se diagnostica un 24% más de cánceres y se disminuyen las rellamadas en un 15%, incrementándose los costos solamente en un 0,3%.

En consecuencia las proyecciones estándar utilizadas en cribado de cáncer de mama mediante mamografía son la oblicuo medio lateral (OML) y la cráneo caudal (CC). Existe acuerdo en que la utilización conjunta de dos proyecciones como prueba de cribado incrementan la sensibilidad y la tasa de detección y reduce la tasa de repetición de mamografías <sup>(137)</sup>.

***Figura 5: Número de proyecciones en cribado inicial y sucesivo en España.***



#### NÚMERO DE PROYECCIONES en CRIBADOS SUCESIVOS

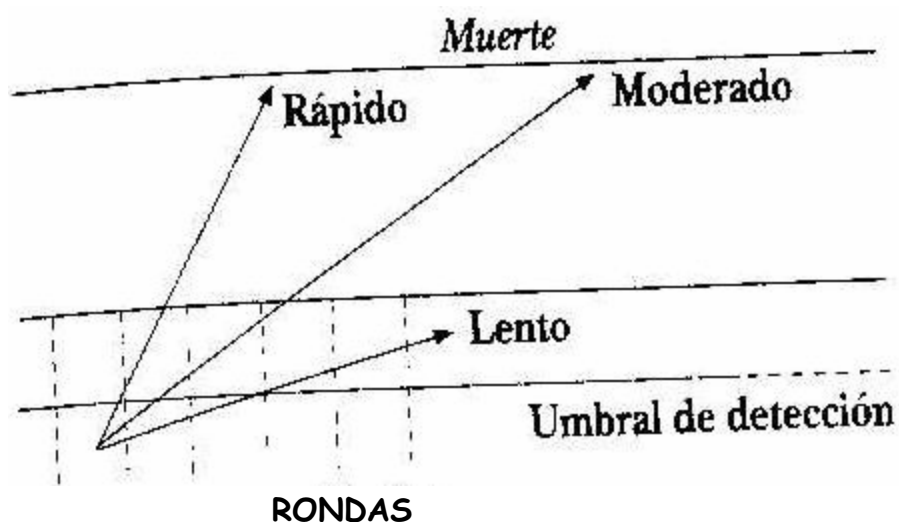


#### 3.3.1.9. INTERVALO MAMOGRÁFICO

Otro factor importante es la adecuación del intervalo entre mamografías, de forma que se puedan maximizar los beneficios del cribado con el menor número de mamografías realizadas a lo largo de la vida de las mujeres y, por tanto, con los menores perjuicios para ellas. Un criterio para adecuar el intervalo entre pruebas es el mantenimiento de una baja tasa de cánceres de intervalo, es decir, de casos de cáncer de mama detectados en el intervalo entre pruebas en mujeres con un resultado negativo en la última mamografía realizada. La utilización de intervalos próximos a los 3 años en algunos programas nacionales ha demostrado que la tasa de cánceres de intervalo se aproxima a la tasa de incidencia esperada en ausencia de programa de cribado, por lo que el intervalo entre mamografías no debe exceder los 2 años.

De cualquier forma, la biología natural del cáncer de mama nos marca el espacio de tiempo entre dos exploraciones, que será tanto más corto, cuanto mayor sea la velocidad de crecimiento tumoral (existen tres grados de crecimiento de los cánceres de mama: rápido, moderado y lento) y el umbral de sensibilidad que se aplique (alta o baja) en relación con el tamaño tumoral (figura 6). Obviamente de aquí se puede desprender, que si el intervalo es largo, aumentará el número de cánceres diagnosticados fuera del cribaje y la posibilidad de detección en una fase no curable será también mayor.

**Figura 6: Detección-crecimiento del cáncer de mama**



Lo más recomendable es realizar la exploración mamográfica de *forma anual* en mujeres de 40 a 49 años, donde el crecimiento de los tumores suele ser más rápido.

El intervalo entre pruebas es un determinante decisivo de la relación coste-efectividad de los programas de cribado de cáncer de mama. El beneficio adicional de pasar de un sistema de mamografía cada 2 años a un intervalo anual es valorado como bajo y, sin embargo, los costes adicionales asociados al logro de ese beneficio son muy altos.

### 3.3.1.10. EFECTOS ADVERSOS

Entre los efectos adversos relevantes más frecuentes del cribado mediante mamografía están la realización de pruebas de confirmación e intervenciones diagnósticas innecesarias y la repetición de mamografías. El riesgo de cáncer de mama inducido por radiación derivada de la realización repetida de mamografías es insignificante cuando se realizan en condiciones de máxima calidad; sin embargo, este riesgo se incrementa a medida que se acumulan mamografías a lo largo de la vida de una mujer y a medida que el inicio de la mamografía periódica se inicia a una edad más joven. Otros riesgos del cribado de cáncer de mama mediante mamografía son menos relevantes o infrecuentes, como la falsa seguridad derivada de un resultado falso negativo que puede condicionar su pronóstico, la sensación de ansiedad, molestia o dolor durante la aplicación de la propia técnica y otros costes personales y molestias referidas por las mujeres.

### 3.3.1.11. DOBLE LECTURA

Es fundamental que todos los radiólogos que trabajen en un programa de cribaje, como lectores de mamografías, hayan recibido una formación específica en un centro aprobado, acreditado y controlado por la Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM), la Sociedad Española de Diagnóstico por Imagen de la Mama (SEDIM) y la Sociedad Española de Física Médica (SEFM), seguido de un período de acoplamiento cerca de un centro de formación (no necesariamente en el mismo).

La doble lectura de las mamografías en 2 proyecciones incrementa la detección de carcinomas entre un 9 y un 15% y reduce las rellamadas en un 45% (136). Son muchos los autores que defienden la doble lectura a través de sus estudios (137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148); de donde se puede concluir que la doble lectura puede reducir el número de falsos positivos pero, si sólo los casos seleccionados por el primer radiólogo son revisados por el segundo radiólogo, el número de falsos negativos no se reduce. El cáncer desaparecido o perdido se da más en mujeres con mamas densas y cuando se presentan como una lesión opaca.

La mayor reducción de la mortalidad se consigue cuando se alcanza, como en algunos programas, una sensibilidad cercana al 100% en mayores de 50 años y del 85% en mujeres de 40-49 años. Naturalmente los resultados dependerán fundamentalmente de la experiencia, del grado de concentración y cansancio de los radiólogos lectores, de la calidad de la técnica mamográfica y del tamaño del tumor. La tasa de carcinomas perdidos es de un 5 a un 10%, dependiendo de las series y de lo anteriormente comentado.

La óptima sensibilidad y especificidad puede ser sólo lograda cuando se aplica un estricto control de medidas de calidad. La doble lectura de todas las mamografías ha sido recomendada para mejorar la calidad del cribaje, los buenos resultados publicados en Suecia (125), pueden ser atribuidos en parte a la doble lectura.

En muchos países no existen suficientes radiólogos con formación adecuada para poder hacer doble lectura, aunque nos consta que existen algunos programas que en España lo realizan de forma rutinaria, como analizaremos más adelante. En el momento actual y con el desarrollo de nuevas tecnologías, se han desarrollado Programas de Detección con Ayuda de Ordenador (CAD) (Computer Aided Designed), cuya utilización podría resultar de gran ayuda en cribaje, como alternativa de la doble lectura. Existen algunos trabajos publicados sobre los CAD, con resultados alentadores, pudiendo llegar a detectar el 77% de los cánceres no diagnosticados por radiólogos (148).

### 3.3.1.12. COSTE - EFECTIVIDAD

Los estudios de evaluación económica sobre cribado de cáncer de mama tienen un valor relativo y de referencia, dada la incertidumbre sobre la eficacia del cribado en ciertos grupos de edad, y la aún no demostrada efectividad de estos programas. Los análisis de coste-efectividad y coste-utilidad coinciden en presentar como estrategia más eficiente de las valoradas, asumiendo la eficacia, efectividad y valor social de estos programas, la oferta de mamografía a mujeres mayores de 50 años cada 2 o 3 años <sup>(149)</sup>.

Las intervenciones o programas de salud con ratio de coste /efectividad (coste por año de vida salvado) inferior al "Producto Interior Bruto per Cápita" están consideradas como "muy eficientes" <sup>(150)</sup>. El PIB es distinto según países y comunidades autónomas: en el año 2008: el PIB de la Unión Europea es de 25.100 euros, el PIB global de España es de 24.020 euros <sup>(151)</sup>, en Castilla y León 23.361, Madrid 31.110; *el coste-efectividad del cribado del cáncer de mama es de 5531 euros por lo que se considera altamente eficiente* <sup>(152)</sup>.

Los aspectos organizativos y de gestión del programa determinan la efectividad y la eficiencia del mismo. Resulta necesario disponer de un apoyo institucional al programa mantenido en el tiempo para poder asegurar:

- Una alta tasa de participación de las mujeres
- La realización de mamografías de calidad
- La formación y capacitación de los profesionales sanitarios
- Los recursos necesarios para la confirmación diagnóstica y el tratamiento adecuado
- La coordinación de los distintos niveles de atención que participan en el programa, garantizando el completo seguimiento y tratamiento de todas las pacientes en un tiempo razonable
- La creación de un sistema de registro e información fiable que permita monitorizar los indicadores de proceso y de resultados del programa

### 3.3.1.13. CONTROL DE CALIDAD

Desde el inicio de la puesta en marcha de las actividades y programas de cribado de cáncer de mama ha existido un creciente interés internacional por el control de calidad de las actividades que determinan la efectividad de estos programas. En Europa se ha propuesto la adopción de **Programas de Control de Calidad de la mamografía** (*Guía Europea*) en los

que se incluyen criterios sobre la técnica de imagen, la capacitación profesional y los aspectos de la organización de los programas en sentido amplio.

La mamografía de alta calidad se considera un requisito indispensable para que un programa de cribado mediante mamografía pueda alcanzar los objetivos de reducción de la mortalidad por cáncer de mama, minimizando los efectos adversos de la aplicación masiva de esta técnica. Para obtener y mantener esta alta calidad en un programa de cribado es necesario adoptar un programa de control de calidad y realizar un seguimiento periódico de los indicadores propuestos para alcanzar los mínimos estándar de funcionamiento de los equipos.

La calidad de la actuación profesional se determina por la evaluación continuada de una serie de parámetros y su comparación con otros programas de excelencia, o con los objetivos iniciales establecidos por el propio programa.

La validez de la lectura de mamografías de cribado está directamente relacionada con un suficiente entrenamiento específico y un volumen mínimo de lectura de mamografías realizado al año. La introducción de programas de formación periódica, de sistemas de doble lectura de mamografías y el mantenimiento de una estrecha comunicación con patólogos, clínicos y epidemiólogos y coordinadores del programa facilitan el logro de mayores niveles de calidad en la actuación profesional. De la misma forma, son de gran valor los procedimientos internos de revisión y la evaluación por expertos procedentes de centros de referencia

La actividad de los patólogos constituye un factor decisivo en la calidad del proceso diagnóstico del cribado de cáncer de mama. La calidad de numerosos procedimientos y técnicas que permiten maximizar los beneficios del cribado y minimizar sus efectos adversos está relacionada con un entrenamiento específico en la toma, procesamiento y lectura del material histológico de lesiones no palpables. También es determinante de la calidad, la experiencia en la indicación y realización de citología mediante punción-aspiración con aguja fina, la adecuación de los protocolos de clasificación a las necesidades del programa de cribado, la precisión en la evaluación que facilite la indicación de tratamientos conservadores, y el conocimiento de las características epidemiológicas y mamográficas de estos programas.

#### 3.3.1.14. TASA DE ASISTENCIA/FRECUENTACIÓN

Asegurar una alta participación en los programas de cribado es una condición necesaria para lograr reducir la mortalidad por cáncer de mama en la población. Para que la tasa de asistencia de un programa de cribado se

considere adecuada, debe acudir el 70-80% de las mujeres invitadas. Según las recomendaciones de la Guía Europea de Garantía de Calidad en Screening mamográfico .

Habrà que tener en cuenta que la asistencia es mayor en la población urbana que en el medio rural, que van a necesitar una información más estratégica y reiterativa, fomentando la información a través de los médicos de Atención Primaria.

Con el objetivo de alcanzar y mantener altas tasas de participación se utilizan sistemas de citación individual basados en registros poblacionales de validez, fiabilidad y exhaustividad comprobada, a los que se somete a continua evaluación y actualización. Si no se dispone de una población bien definida e identificada resulta imposible evaluar la calidad de un programa de cribado y su efectividad.

Las actividades y procedimientos para facilitar la aceptación de la invitación por parte de las mujeres incluyen acciones de información y sensibilización, participación de los profesionales sanitarios, cooperación de asociaciones ciudadanas en la difusión del programa, utilización de los medios de comunicación (televisión, radio, prensa). Los sistemas de registro e información del programa deben permitir obtener con exactitud indicadores de cobertura y participación. La evaluación continuada de una serie de indicadores de funcionamiento es una decisión organizativa que debe ser asignada a un responsable, constituye una condición para mantener la calidad adecuada en cada uno de los procedimientos y actividades del programa. Se han propuesto una serie de indicadores referidos a objetivos operativos concretos:

- Tasa de participación
- Tasa de recitaciones para realización de pruebas complementarias
- Intervalo de tiempo entre detección de anormalidades en el cribado y referencia a la unidad de confirmación
- Tipo y número de pruebas adicionales realizadas
- Número de citologías mediante punción-aspiración con aguja fina/o biopsia con aguja gruesa
- Valor predictivo positivo de la mamografía de cribado
- Tasa de detección de cáncer de mama
- Tasa de detección de tumores de pequeño tamaño y de cánceres sin afectación ganglionar
- Valor predictivo positivo de la indicación de biopsia
- Razón de biopsias malignas/ benignas.

Las actividades de confirmación diagnóstica y de tratamiento de los cánceres detectados en el programa de cribado deben estar disponibles para todas las mujeres que las precisen. Se debe asegurar la utilización de

procedimientos adecuadamente protocolizados y con la menor demora posible, especialmente en lo que concierne al diagnóstico, identificación y tratamiento de tumores precoces no palpables. De esta forma, las mujeres detectadas podrán beneficiarse de la aplicación de los procedimientos y técnicas que ofrecen una mayor expectativa y calidad de vida.

El sistema de evaluación y control de calidad del programa depende de la obtención y registro de datos de las actividades y resultados del programa y del funcionamiento global del sistema de información generado. Es muy importante evaluar y actualizar sistemáticamente la validez y cobertura del registro poblacional que sirve de base para identificar y citar a las mujeres. El sistema debe ser capaz de comprobar y mejorar la validez de los datos registrados, de forma que se puedan ofrecer indicadores estándar de cobertura y efectividad de gran fiabilidad que permitan la comparación entre distintos programas de cribado.

Para medir *el impacto de un programa de cribado de cáncer* mediante mamografía resulta necesario disponer de una información lo más completa y exacta posible sobre la incidencia de cánceres de intervalo, ocurridos en el período de tiempo que separa dos mamografías de cribado en mujeres que realizaron la última mamografía ofrecida, y sobre los cánceres ocurridos en mujeres que no participan en el programa. La existencia de un registro de cáncer de mama de base poblacional facilita la evaluación de un programa de cribado

## **4. PROGRAMAS DE CRIBADO POBLACIONAL DEL CÁNCER DE MAMA EN ESPAÑA**

### **4.1. AÑO DE INICIO**

Debido a la eficacia de los programas de detección precoz del cáncer de mama mediante mamografía periódica, en España, desde 1990, se han ido implantando sucesivamente distintos programas de cribado poblacional del cáncer de mama. El primer programa poblacional de detección precoz de cáncer de mama en España se inició en Navarra en 1990 <sup>(153)</sup>. En 1991 se puso en marcha el programa en Asturias. En 1992, otras Comunidades Autónomas (CCAA) siguieron esta iniciativa: Castilla La Mancha, Castilla y León, Cataluña, Comunidad Valenciana y Galicia. Progresivamente se han puesto en marcha nuevos programas. Los más recientes se iniciaron en 1998 en Extremadura y en 1999 en Canarias y Madrid, completando así la extensión de esta actividad preventiva a todas las CCAA, siendo Ceuta la última en implantarlo en el año 2001



## 4.2. GRUPO DE EDAD DIANA

Todos los programas incluyen como población objetivo el grupo de edad de 50 a 64 años. Algunos programas, que se iniciaron antes de 1994 (Castilla-La Mancha, Castilla y León, Comunidad Valenciana, La Rioja y Navarra), atienden a las mujeres a partir de los 45 años.; Ceuta cuyo año de inicio del programa fue en el 2001, su grupo diana es 45-69 años. En Extremadura, el programa oferta el cribado, desde 2003, a las mujeres de 40 a 49 años de edad con antecedentes de cáncer de mama en familiares de primer grado. La edad máxima objetivo es, en todos los programas, de 64-65 años, excepto Asturias, Canarias, Navarra, Cataluña y Comunidad Valenciana, Castilla y León desde 2003, y Madrid desde 2007; que iniciaron la ampliación progresiva del rango de edad de las mujeres que ya están en programa hasta los 69 años, Castilla y la Mancha cubre hasta los 68 años (tabla 12).

**Tabla 12: Encuesta sobre los Programas de Cribado de Cáncer de Mama de las Comunidades Autónomas. Reunión Anual. Madrid. 2006. Inicio. Edad y Población Diana por ciclo**

Comunidades Autónomas	Año inicio del programa	Grupo de edad diana	Mujeres en ese grupo de edad
Andalucía	1995	50-65	689.000
Aragón	1997	50-64	111.742
Asturias	1991	50-69	134.279
Baleares (Mallorca e Ibiza-Formentera)	1998	50-64	69.263
Canarias	1998	50-69	173.808
Cantabria	1997	50-64	49.850
Castilla-La Mancha	1992	45-68	226.597
Castilla y León	1992	45-69	366.127
Cataluña	1992	50-69	562.955
Ceuta	1991	45-65	6.767
Comunidad Valenciana	1992	45-69	581.047
Extremadura	1998	50-65	74.908
Galicia	1992	50-65	288.986
La Rioja	1993	45-65	31.584
Madrid	1999	50-64	531.143
Murcia	1995	50-69	121.300
Navarra	1990	45-69	84.263
Pais Vasco	1995	50-64	205.293

**Figura 7: Distribución por grupo de edad objetivo de los programas de cribado en España**



## **FUENTES DE DATOS DEMOGRÁFICOS**

Los programas emplean diferentes criterios para obtener la población diana de las bases de datos existentes, la mayoría de ellos utilizan la conjunción de Padrón y de la Tarjeta Sanitaria

**Figura 8: Fuente de datos demográficos en España (años 2007)**



SIPRES: Sistema de Información Poblacional y de Recursos Sanitarios

PERSAN: Base de datos de Salud Pública, Comunidad de Murcia

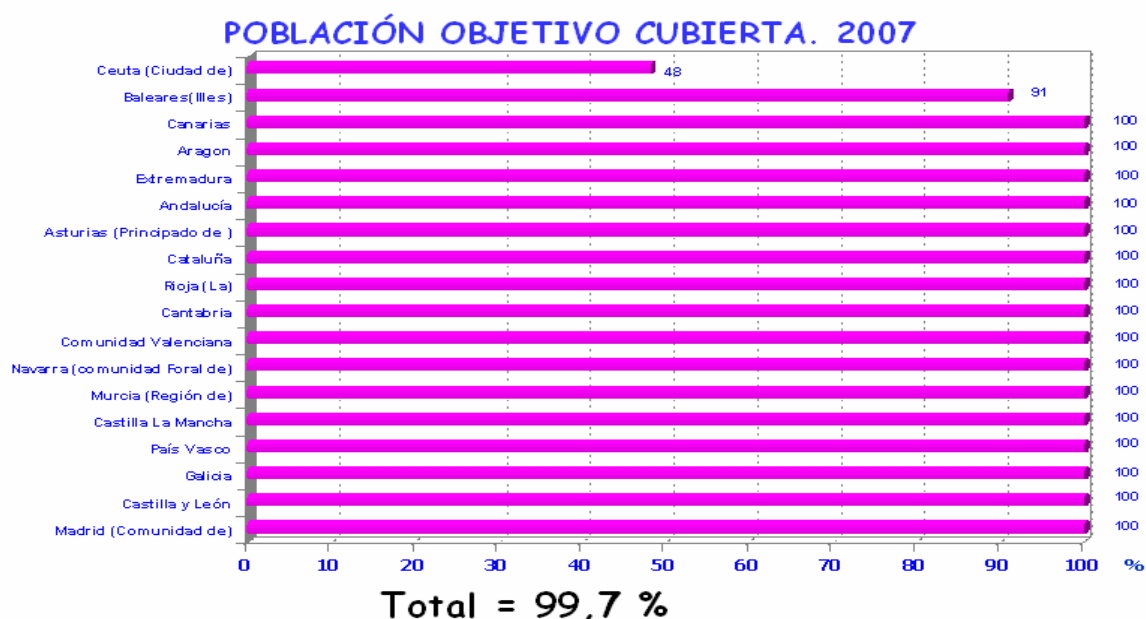
#### 4.4. NÚMERO DE MUJERES OBJETIVO de los programas

En España, el número de mujeres objetivo de los programas de detección precoz, teniendo en cuenta los diferentes grupos de edad objetivo en cada autonomía, es de 4.308.912 mujeres y de ellas, el 98,9% esta bajo cobertura de un programa de cribado organizado por las CC.AA., lo que significa que han sido invitadas a participar en los programas 4.261.535 mujeres <sup>(154)</sup>. Las CCAA con mayor número de potenciales usuarias son: Andalucía (689.00), Cataluña (562.955) y Comunidad Valenciana (581.047). Las CCAA con menos número son Ceuta (6.767), La Rioja (31.584), Cantabria (49.850) y Baleares (69.263).

#### 4.5. COBERTURA DE LOS PROGRAMAS

En diciembre de 2.001, la población cubierta por los programas era de 3.373.816, lo que supone que el 91,92% de la población objetivo tenían acceso a este programa preventivo. En el año 2007, la suma de la población diana en España es de 4.953.730 mujeres y de ellas, el 99,7% está bajo cobertura de un programa de cribado. Produciéndose un aumento de 644.818 mujeres respecto al año 2005. (Figura 9)

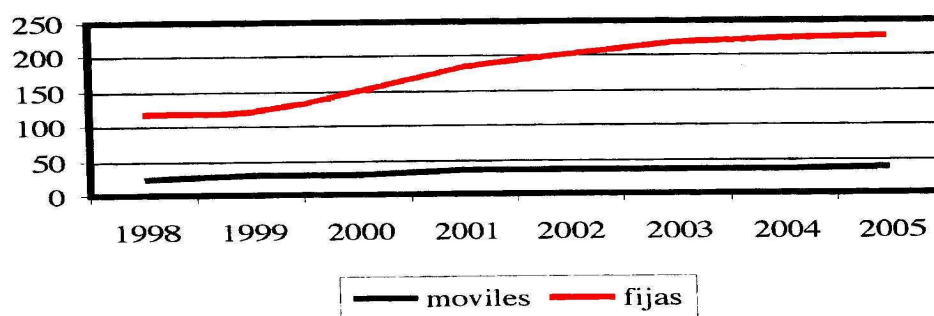
*Figura 9: Población objetivo cubierta en el año 2007*



## 4.6. UNIDADES DE EXPLORACIÓN

Se utilizan 227 Unidades de Exploración Mamográficas (UEM). La mayoría son unidades fijas. (figura 10)

*Figura 10: Evolución UEM, según tipo. 1998-2005:*



## 4.7. PRUEBAS DE CRIBADO

La prueba básica de cribado que se realiza en las unidades de exploración es la mamografía. En Castilla y León se realiza además exploración física sistemática.

A las mujeres que acuden por primera vez a realizar el cribado, lo que se denomina primera ronda, se les hacen 4 placas (2 proyecciones en cada mama). Lo mismo ocurre en rondas sucesivas,

## 4.8. PERIODICIDAD DEL CRIBADO

Todos los programas coinciden en la periodicidad del cribado, cada dos años, independientemente de los factores de riesgo. Únicamente se recomienda una mayor frecuencia, denominada mamografía intermedia, basada en criterios radiológicos y no epidemiológicos.

## 4.9. INTERPRETACIÓN DE LA LECTURA DE LAS PLACAS

La lectura mamográfica de forma mayoritaria se realiza independientemente por dos radiólogos con consenso en caso de existir discrepancias (Tabla 13).

**Tabla 13: Encuesta sobre los Programas de Cribado de Cáncer de mama de las Comunidades Autónomas . Interpretación de la lectura mamográfica.(2006)**

Comunidades Autónomas	Interpretación de las lecturas de las placas
Andalucía	Doble sin consenso
Aragón	Simple
Asturias	Simple y doble sin consenso (33%)
Baleares (Mallorca e Ibiza-Formentera)	Doble con consenso
Canarias	Doble con consenso
Cantabria	Simple
Castilla-La Mancha	Simple y Doble con consenso (2,2%)
Castilla y León	Doble con consenso
Cataluña	Doble
Ceuta	Simple
Comunidad Valenciana	Doble con consenso
Extremadura	Doble con consenso
Galicia	Doble sin consenso
La Rioja	Doble con consenso
Madrid	Doble con consenso
Murcia	Simple (con interconsulta)
Navarra	Simple
Pais Vasco	Simple

#### 4.10. CONTROLES DE CALIDAD

El control de calidad físico-técnico de los equipos mamográficos que trata de garantizar, que estos funcionan con un nivel de calidad elevado y exponiendo a las mujeres a la dosis más baja posible de radiación, utiliza el Protocolo Europeo para el control de Calidad de los Aspectos Físicos y Técnicos del Cribado Mamográfico contenido en la Guía europea de garantía de calidad en cribado mamográfico, ( "Protocolo Europeo 4ª Edición )(155).

**Figura 11: Comunidades que siguen el Protocolo de Calidad Europeo, año 2007**



#### 4.11. ELABORACIÓN DE GUÍAS

En 10 CCAA existen guías para los/as TER: (técnicos especialistas en radiodiagnóstico), destinadas a mejorar y garantizar la calidad del trabajo de lo TER, en otras se realizan cursos de refrescamiento y formación de estos profesionales de forma periódica

Algunas comunidades (en 9 programas) realizan con cierta periodicidad encuestas de opinión a las usuarias, para así tratar de conocer el grado de satisfacción y corregir los elementos que provocan una mala valoración <sup>(156)</sup>.

#### 4.12 INDICADORES DE CALIDAD DE LOS PROGRAMAS

Si bien la coordinación y colaboración entre todos los programas de cribado de las CCAA ha hecho posible disponer de información cualitativa homogénea y actualizada sobre los programas, aún no ha sido posible obtener indicadores cuantitativos homogéneos de todos ellos. Existe la dificultad añadida de que la implantación de los programas ha sido progresiva en las diferentes CCAA, por lo que se encuentran en distintas fases de desarrollo.

Existe una encuesta europea realizada con objeto de conocer si los proyectos integrados en la European Breast Cancer Network (EBCN) alcanzaban los estándares de las Guías europeas y compara los resultados obtenidos. Esta encuesta fue financiada por la Comisión europea (Grant Agreement N° S12.328176 (2001 CVG2-013), y en ella participaron los tres programas españoles, Navarra, Galicia y Valencia, integrados en esta red desde 1989, 1996 y 2000 respectivamente <sup>(154)</sup> <sup>(155)</sup>

Por último, cabe destacar que en el proyecto de informe sobre el cáncer de mama elaborado a petición de la Comisión de Derechos de la Mujer e Igualdad de Oportunidades, se realizan varias propuestas de resolución del Parlamento Europeo sobre el cáncer de mama (2002/2279 INI) en las que de forma específica se hace énfasis en que los programas poblacionales de cribado respeten las siguientes normas de calidad [Jöns 2003] <sup>(158)</sup>.

□ Que la detección precoz por mamografía sólo se realice en centros específicos y, cuando se sospeche la existencia de cáncer de mama, el diagnóstico posterior será competencia de un equipo multidisciplinar en un centro especializado.

□ Que toda mamografía sea evaluada separadamente por dos radiólogos que realicen al menos 5000 exámenes de detección precoz al año.

□ Que se inspeccione regularmente la calidad de imagen y la potencia radiológica de los aparatos de mamografía.

□ Que los médicos y el personal sanitario participen regularmente en actividades de formación profesional.

También se incluye en el informe que toda mujer que padezca cáncer de mama tenga derecho a ser tratada por un equipo multidisciplinar en centros que cumplan normas de calidad previamente establecidas. En la siguiente tabla se reflejan los parámetros que propone el programa Europa contra el Cáncer para evaluar los estudios de cribado inicial de cáncer de mama en relación con esos indicadores (Tabla 14).

**TABLA 14 : Los parámetros de tasa de participación que propone el programa Europa contra el Cáncer**

	<i>TASA DE PARTICIPACIÓN</i>
<i>ACEPTABLE</i>	<i>≥70%</i>
<i>DESEABLE</i>	<i>≥75%</i>

Como en todo programa, la evaluación de un programa de cribado poblacional de cáncer de mama se debería enfocar en tres aspectos: evaluación de la estructura, evaluación del proceso y evaluación de los resultados:

*\* La evaluación de la estructura* plantea cuestiones relativas a la cantidad, calidad y adquisición de los recursos humanos, físicos y financieros del programa; *\*la evaluación del proceso* aborda tanto los servicios producidos como los utilizados en el marco del programa; y *\*la evaluación de los resultados* se realiza bien sobre los resultados específicos obtenidos por el programa en relación con los objetivos preestablecidos o bien sobre las consecuencias o impacto del programa.

El objetivo básico del programa de cribado poblacional de cáncer de mama es la reducción de la mortalidad por este tumor maligno, pero, como la repercusión sobre la mortalidad no se podrá medir hasta que hayan transcurrido 5 o 10 años de aplicación del programa, se han propuesto una serie de indicadores que se deben evaluar periódicamente.

Dado que pueden observarse diferencias en los resultados según se trate de un estudio de cribado inicial o de estudios de cribado sucesivos, se aconseja el análisis diferenciado de los mismos. Entendiendo por estudio de cribado inicial, el primer estudio de cada mujer incluida en el programa, sin tener en cuenta la ronda o serie de cribado organizado en la cual se examina a la mujer ni las invitaciones ni recordatorios previos, y, por cribados sucesivos, todos los estudios de cribado de cada mujer incluida en el programa posteriores al estudio de cribado inicial, sin tener en cuenta la ronda o serie de cribado organizado en el cual se examina a la mujer.

Entre los *indicadores* que se suelen utilizar para evaluar los programas de cribado poblacional de cáncer de mama, se pueden destacar:

- *Tasa de participación:* Número de mujeres a las que se ha examinado por 100 citaciones válidas
- *Tasa de imágenes adicionales:* Número de mujeres a las que se ha realizado un estudio de imagen adicional por 100 mujeres examinadas. Incluye las imágenes adicionales realizadas tanto en el momento de la prueba de cribado como las imágenes para las cuales se ha citado a la mujer. No incluye ni la repetición de mamografías por motivos técnicos ni las mamografía intermedias.
- *Tasa de recitación:* Número de mujeres citadas para realización de pruebas complementarias por 100 mujeres examinadas
- *Tasa de detección de cáncer:* Número de lesiones malignas comprobadas histológicamente (tanto in situ como invasivas) detectadas en una ronda de cribado por 1.000 mujeres examinadas en esa ronda.
- *Cánceres invasivos  $\leq 10\text{mm}$  diámetro:* Número de cánceres invasivos  $\leq 10\text{mm}$  diámetro por 100 cánceres invasivos.
- *Tasa de biopsias benignas abiertas:* Número de lesiones benignas en mujeres sometidas a biopsia abierta por 1.000 mujeres examinadas.
- *Razón biopsias benignas/malignas:* Razón entre lesiones benignas comprobadas histológicamente y lesiones maligna extirpadas quirúrgicamente en cualquier ronda de cribado.

En Abril 2008 se ha publicado el 4ª Guía Europea de control de calidad en el diagnóstico precoz del cáncer de mama; cuyo objetivo primordial es garantizar la calidad de los programas de cribado realizados en Europa, evitando los diagnósticos falsos positivos que causan ansiedad , pruebas complementarias inadecuadas, morbilidad , tratamientos innecesarios y una alto coste económico (155). En la siguiente tabla (tabla 15) se reflejan los parámetros que propone el programa Europa contra el Cáncer para evaluar los estudios de cribado inicial de cáncer de mama en relación con esos indicadores.

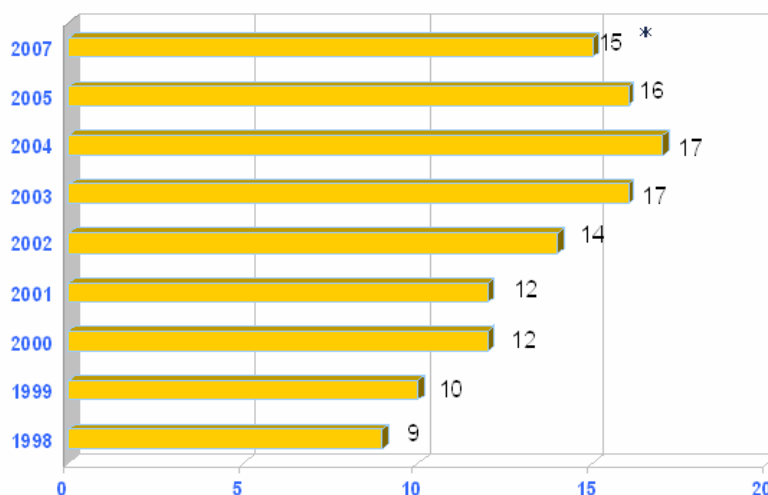


**Tabla 15: Indicadores del Programa "Europa contra el Cáncer". European guidelines for quality assurance. 4<sup>th</sup> edition.**

<b>Indicadores</b>	<b>Objetivo aceptable</b>	<b>Objetivo deseable</b>
Tasa de participación	> 70%	> 75%
Tasa de rellamadas (*):		
cribado inicial	< 7%	< 5%
cribados sucesivos regular	< 5%	< 3%
Tasa de proyecciones adicionales	< 5%	< 1%
Razón biopsias quirúrgicas benignas/malignas	<=1:1	-
Tasa de detección de cánceres (x 1.000):		
cribado inicial	> 3 x Tasa incidencia	> 3 x Tasa incidencia
cribados sucesivos regular	1,5 x Tasa incidencia	1,5 x Tasa incidencia
Porcentaje de cánceres invasivos <=1cm.:		
cribado inicial	>=20%	>=25%
cribados sucesivos regular	>=25%	>=30%
Porcentaje de cánceres invasivos de c. detectados	90%	80-90%
Ausencia afectación ganglionar de c. detectados:		
cribado inicial	70%	>70%
cribados sucesivos regular	75%	>75%

**Tabla 16: Número de Programas que realizan el control de calidad según Protocolo Europeo. Evolución 1998-2007**

**Número de Programas que realizan el control de calidad según Protocolo Europeo. Evolución 1998-2007**



\* Extremadura, Andalucía y Cataluña: difiere de unas unidades a otras.

#### 4.13. RESULTADO DE LOS PROGRAMAS EN ESPAÑA

Los resultado de los programas, recogidos por el Centro de Prevención del Cáncer de Navarra y presentados en la reunión anual del año 2006 (159), muestran una participación global, en el conjunto de España y desde la implantación de los programas (1990-2006), de 4786.945 mujeres de las 7.404.097 citadas, lo que representa el **64,65%** de las mujeres invitadas. España representa las tasas de participación más altas de Europa, por encima de Italia 60%, Francia 46,4% y por debajo de Holanda 81% y de Reino Unido 77,8% (160).

Esta participación muestra diferencias considerables entre CCAA. Así encontramos comunidades como la Rioja que tiene un porcentaje de participación del 91,59% sobre 22.738 mujeres invitadas como nivel más elevado, mientras en el otro extremo se encuentra Madrid con un participación 33,92% de las 1.323.777 mujeres invitadas.

La tasa de detección global es de 3,68 cánceres por cada mil mujeres. De los 17.217 tumores detectados por los programas, el 15% eran tumores con categoría "insitu", mientras que un 80% tenían carácter invasor y el 5% restante se desconocía su histología.

De los 13.774 tumores invasivos, el 26% de los tumores tenían un tamaño superior a los 2cm. En su diámetro mayor. El 38% tenían una categoría de t1c(más de 1cm, pero menos de 2cm en su diámetro mayor) y otro 30% tenían un tamaño que comprendía la microinvasión de 0,1cm o menos (T1mic) a los de menos de 1cm de diámetro mayor (T1a y T1b). La invasión de los ganglios regionales por el tumor estaba presente en el 27% de los casos. En una gran mayoría del 66% de los casos, el análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica no mostraba indicios de invasión tumoral. Finalmente de un 7% se desconocía su estado por diferentes motivos (Tabla 17).

*Tabla 17: Distribución de la estadificación de los casos detectados por los Programas de las CCAA según sus características histológicas y la clasificación TNM. España, 1990-2005*

	NUMERO	PORCENTAJE
<b>Mujeres exploradas</b>	4.786.945	100
<b>Cánceres detectados</b>	17.217	3,68 por 1.000
<b>In situ</b>	2.583	15
<b>Invasivos</b>	13.774	80
<b>Desconocidos</b>	861	5

	NUMERO	PORCENTAJE
<b>CÁNCERES INVASIVOS</b>		
Tmic y T1ab	4.132	30
T1c	5.234	36
T2 o mayor	3.581	26
Desconocido	826	6
Cánceres invasivos con N negativo	9.091	66
Cánceres invasivos on N positivo	3.719	27
Cánceres invasivos on N desconocido	964	7

## 5. LA EVIDENCIA CIENTÍFICA DE LOS BENEFICIOS DEL CRIBADO

La única forma de determinar la efectividad del cribado (screening) del cáncer de mama de manera confiable es a través de ensayos aleatorios. En un reciente artículo publicado en La Biblioteca Cochrane P Plus, Número 2, 2008 <sup>(161)</sup>, revisa en un metanálisis, los principales ensayos clínicos que analizan el efecto del screening con mamografía para el cáncer de mama sobre la mortalidad y morbilidad.

Los siete ensayos se clasifican: dos como asignación al azar adecuada (Canadá <sup>(128)</sup> <sup>(129)</sup> y Malmö <sup>(127)</sup>) y cuatro como asignación aleatoria subóptima (Goteborg <sup>(124)</sup>, Nueva Cork (HIP: Health Insurance Plan), <sup>(122)</sup> Estocolmo <sup>(130)</sup>, Two-County <sup>(125)</sup>, así como la extensión del ensayo Malmö, MMST II. Un ensayo (Edimburgo) <sup>(131)</sup> no tuvo asignación al azar adecuada y no puede proporcionar datos confiables.

Esta revisión logró reclutar medio millón de mujeres y encontró que el cribado con mamografía para el cáncer de mama probablemente reduce la mortalidad por este tumor, pero la magnitud del efecto es incierta y el cribado también dará lugar a que se les diagnostique cáncer a algunas mujeres, incluso si el mismo no provocara muerte o enfermedad. Actualmente no es posible determinar cuáles son estas mujeres, por lo que es probable que se les realice mastectomía o tumorectomía, y que reciban radioterapia innecesariamente.

Basado en todos los ensayos, la reducción de la mortalidad por cáncer de mama es del 20%, pero debido a que el efecto es menor en los ensayos de calidad más alta, un cálculo más razonable es una reducción del 15% en el riesgo relativo. Según el nivel de riesgo de las mujeres en estos ensayos, la reducción del riesgo absoluto fue del 0,05%. El cribado también provoca sobrediagnóstico y sobretratamiento, con un aumento del 30% en la estimación o un aumento del 0,5% en el riesgo absoluto. Lo anterior significa que por cada 2000 mujeres a las que se les recomienda realizar el cribado durante diez años, en una se prolongará su vida. Además, diez mujeres sanas, que no se hubieran diagnosticado si no se les hubiera realizado el cribado, se diagnosticarán como pacientes con cáncer de mama y recibirán tratamiento innecesariamente. Por lo tanto, no está claro, en esta revisión, si el cribado presenta más beneficios que daños.

**Tabla 18: Resumen Metaanálisis de los 7 ensayos clínicos**

Ensayo clínico	Mortalidad por cáncer de mama <50 años	Mortalidad por cáncer de mama >50 años	Mortalidad Por otra causa	Cirugía/ RDT
Canadá (1980a)* ----- Canadá (1980b)*	No disminuye Grupo cribado -----	----- No disminuye Grupo cribado	NO VARIA	AUMENTA POBLACION CRIBADO
Malmö (1976)*	No disminuye Grupo cribado	No disminuye Grupo cribado	NO VARIA	AUMENTA POBLACION CRIBADO
Nueva York(HIP) 1963**	Menor grupo cribado	Menor grupo cribado	No estimaciones fiables	AUMENTA POBLACION CRIBADO
Edinburg 1978**	Menor grupo cribado	Menor grupo cribado	No estimaciones fiables	AUMENTA POBLACION CRIBADO
Göteborg 1982**	Menor grupo cribado	Menor grupo cribado	No estimaciones fiables	AUMENTA POBLACION CRIBADO
Estocolmo 1981**		Menor grupo cribado	No estimaciones fiables	AUMENTA POBLACION CRIBADO
Dos Condados 1977/1978 **		Menor grupo cribado	No estimaciones fiables	AUMENTA POBLACION CRIBADO

- \* asignación al azar adecuada
- \*\* asignación aleatoria subóptima

## II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El cáncer de mama es el más frecuente entre las mujeres de todo el mundo. Se diagnosticaron en el año 2002, 1.151.000 nuevos casos ( supone un 22,7% del total de tumores malignos) <sup>(1) (3)</sup>.

En el año 2006 en Europa aparecieron 319.000 nuevos casos de cáncer de mama, el 30,9 % del total de tumores malignos diagnosticados en las mujeres <sup>(8)</sup>.

En España se diagnostican 16.000 casos al año, con una mortalidad anual de 6.000 casos, es decir de 22 por cada 100.000 habitantes. Se trata por ello de un problema de gran importancia y magnitud que conlleva un importante gasto sanitario <sup>(7) (9)</sup>.

Por otro lado, el cáncer de mama presenta cifras de supervivencia a los 5 años que son sin duda, importantes. Los datos de EURO CARE-4 <sup>(2)</sup>, señalan que la supervivencia media del cáncer de mama en España es entorno al 82%, siendo la media EUROPEA 79% . Estos datos son estimulantes pero todavía algo inferiores a los del registro US SEER ( USA Surveillance, Epidemiology and Results), que tiene 90,1%. Es importante señalar que en España, en el periodo 1990-1994, fue del 76,2% y entre 1995-2000 del 80,8%. Por tanto, en los últimos años en nuestro país se ha dado un salto importante. papel importante que ha jugado en este resultado es *el diagnóstico en estadios precoces del cáncer a través de la mamografía mediante el programa de detección precoz del cáncer* instaurado en la mayoría de los países europeos. Además, se ha conseguido una mejoría notable en la calidad de vida de las mujeres con un cáncer de mama, tanto en lo que se refiere al control local como a la enfermedad avanzada.

El objetivo principal de un programa de cribado de cáncer de mama es detectar precozmente la enfermedad en su fase asintomática con el fin de disminuir su morbilidad y mortalidad por este tumor en la población sometida al mismo y en consecuencia en la población general.

*Las evidencias sobre los beneficios del cribado del cáncer de mama en términos de reducción de mortalidad no son concluyentes*, <sup>(122-129,130,131,161,162)</sup>, y además debe considerarse otras repercusiones para evaluaciones futuras sobre el diagnóstico y el tratamiento, como la posibilidad de diagnosticar cánceres más pequeños, con menor afectación

ganglionar , o a distancia , menos infiltrantes , así como la mayor o menor agresividad.

A pesar de las controversias existentes, un programa de cribado parece disminuir la mortalidad por cáncer de mama, pero la magnitud de efecto es incierta y el cribado también dará lugar a que se les diagnostique cáncer a algunas mujeres, en las que este tumor no les provocaría la muerte, pero es imposible determinar cuáles son estas mujeres.

Evaluar si un programa de cribado es efectivo es complejo y no se pretende analizar en este estudio. No obstante, y si aceptamos que el concepto principal del cribado es la detección precoz de la enfermedad, podemos aceptar en este sentido, la forma más inmediata de evaluar los resultado es comprobar si se producen cambios en el patrón diagnóstico del estadio tumoral, diagnosticando cánceres en estadios más tempranos de su historia natural; con motivo de la puesta en marcha de los programas de cribado.

Con todo ello, en este estudio se pretende analizar las diferencias clínicas, patológicas, de tratamiento y de supervivencia, entre los cánceres de mama cuyo diagnóstico se ha producido en el programa de cribado y los diagnosticados mediante la práctica clínica habitual.

### **III. OBJETIVOS:**

#### **OBJETIVO PRINCIPAL**

La finalidad de la tesis doctoral "Impacto del screening del cáncer de mama en la provincia de Segovia" es analizar si existe una diferencia en la morbimortalidad (supervivencia global) en las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama a través del programa de cribado respecto a las pacientes diagnosticadas en consulta.

La serie de pacientes estudiadas corresponde a 253 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama por el programa de screening de la Junta y Castilla y León desde su inicio 1992 hasta diciembre del año 2007, en edades comprendidas entre 45 y 69 años, y tratadas en la unidad de Oncología Ginecológica del Hospital General de Segovia, frente a 312 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama a través del marco asistencial habitual en el mismo periodo y con el mismo rango de edad y que posteriormente fueron tratadas y realizadas el seguimiento en la unidad de Oncología Ginecológica del mismo Hospital.

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo comparando las dos muestras; para ello se analizaron características epidemiológicas, clínicas, biológicas, estadios, protocolos de tratamiento, evolución y supervivencia.

Se trata de valorar las diferencias clínicas, tratamiento, evolución, supervivencia entre los cánceres de mama cuyo diagnóstico se ha producido en un programa de cribado y los diagnosticados mediante el dispositivo asistencial habitual.

#### **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

1. Analizar si existe diferencias estadísticamente significativas, entre el tipo histológico (mayor porcentaje de carcinoma in situ), afectación ganglionar, existencia de metástasis en el momento de diagnóstico, tipo de tratamiento primario, adyuvante, tratamiento secundario, terciario, evolución de la enfermedad, número de éxitos y causa de éxitos entre las dos muestras analizadas.



2. Analizar por grupos de edad diferentes variables como tamaño tumoral, estadio, tratamiento, respuesta clínica..., comparando las dos muestras.
3. Analizar por rango menopáusico diferentes variables como tamaño tumoral, estadio, tratamiento, respuesta clínica..., comparando las dos muestras.
4. Analizar la supervivencia global de estas pacientes, y las diferencias existentes en ambas muestras
5. Analizar la influencia de la edad, factores patológicos, biológicos, clínicos sobre la supervivencia global en los 2 grupos de pacientes y en la muestra total
6. Analizar la influencia de los factores relacionados con el tipo de tratamiento y la supervivencia global

## **IV. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **1. PACIENTES Y ÁMBITO DE ESTUDIO:**

Se ha realizado una revisión de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama (entre los 45-69 años) en la provincia de Segovia desde los años 1992-2007, y que fueron tratadas en la unidad de oncología ginecológica del Hospital General de Segovia. Se eligieron estos años 1992-2007 para el estudio, ya que es el periodo de tiempo que llevaba el programa de cribado de cáncer de mama de la Junta de Castilla y León actuando sobre la provincia de Segovia

En estos 16 años se han originado avances significativos en el desarrollo de nuevas técnicas de diagnóstico, protocolos de tratamiento, clasificación anatomopatológica, factores pronósticos histológicos. Por ello, se ha tratado de mantener la mayor homogeneidad posible estudiando variables comunes a lo largo de los 16 años, y en ambas muestras.

Se han seleccionado un total de 1021 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama entre 1992 y 2007.

#### **1.1 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LAS PACIENTES:**

Los criterios de selección de los casos han sido los siguientes:

- Mujeres con edades comprendidas entre 45-69 diagnosticadas de cáncer de mama por el cribado de la Junta y Castilla y León, entre los años 1992-2007, cuya mamografía fue positiva, y como consecuencia, se inició el proceso diagnóstico de cáncer en el Hospital General de Segovia
- Carcinoma primario de mama, diagnosticado histológicamente.
- Tratamiento en nuestra Unidad de Oncología -Ginecológica del Hospital General de Segovia.
- Posibilidad de realizar seguimiento tras la intervención quirúrgica

## **1.2 CRITERIOS DE EXCLUSION DE LAS PACIENTES:**

- Pacientes diagnosticadas de cáncer de mama por el programa pero menores de 45 años y mayores de 69.
- Pacientes diagnosticadas por el cribado pero tratadas en otro centro en otro servicio.

## **1.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN DEL GRUPO DE REFERENCIA**

Los criterios de selección del grupo de referencia han sido:

- Mujeres con edades comprendidas entre 45-69 años diagnosticadas de cáncer de mama mediante el dispositivo asistencial habitual (diagnosticadas en consulta de ginecología, en urgencias, a través de atención primaria), entre el año 1992-2007.
- Carcinoma primario de mama, diagnosticado histológicamente.
- Tratamiento en nuestra Unidad de Oncología-Ginecológica.
- Posibilidad de realizar tratamiento tras la intervención quirúrgica.

## **1.4 CRITERIOS DE EXCLUSION DEL GRUPO DE REFERENCIA**

- Pacientes diagnosticadas de cáncer de mama mediante el dispositivo asistencial habitual, menores de 45 años y mayores de 69 años.
- Pacientes derivadas de atención primaria, urgencias, o consulta de ginecología general, diagnosticadas de cáncer que han sido tratadas en otro centro o en otro servicio (cirugía general).

## **1.5 TAMAÑO DE LA MUESTRA**

De un total de 1021 mujeres tratadas en la Unidad de Oncología-Ginecológica de cáncer de mama, 625 pacientes se encuentran entre los 45- 69 años.

De ellas 312 se diagnostican mediante el dispositivo asistencial habitual (*muestra de referencia*)

Detectadas por el programa desde su inicio (1992) hasta finales del 2007) son 313 mujeres, de ellas 38 han sido tratadas en otro servicio (cirugía) o en otro centro hospitalario y 22 son mujeres menores de 45 años o mayores de 69 años.

Mediante el muestreo de selección del grupo de referencia (253 pacientes), se han homogeneizado los grupos; evitando los sesgos debidos al cambio de los protocolos de diagnóstico y tratamiento a lo largo de los años.

Los 9 casos que se estableció un diagnóstico bilateral de forma sincrónica se computaron como único caso por paciente, mientras que para los casos bilaterales diagnosticados en períodos diferentes, de cada tumor se consideró una unidad de análisis distinta.

## **1.6 TIPO DE ESTUDIO**

Se diseñó un estudio observacional longitudinal retrospectivo analítico de 565 pacientes con cáncer de mama entre 1992 y 2007 (con el mismo rango de edad 45-69 años).

Los casos fueron detectadas por el programa: 253 pacientes. El grupo de referencia fue 312 pacientes detectadas en la práctica clínica habitual.

## **2. MÉTODOS**

### **2.1. VARIABLES ESTUDIADAS. RECOGIDA DE DATOS:**

Se ha realizado una revisión de pacientes de una serie total de mujeres con cáncer de mama diagnosticadas y tratadas en el Departamento de Obstetricia y Ginecología, Unidad de Ginecología Oncológica, del Hospital General de Segovia, desde 1992 a 2007.

Para ello se accedió a la base datos de registro de pacientes pertenecientes a la consulta de ginecología-oncológica, y el programa de cribado de la Junta de Castilla y León en la provincia de Segovia, ha facilitado los casos detectados de cáncer de mama durante el inicio del screening (1992) y hasta finales del 2007.

Posteriormente se han revisado las historias clínicas de las mujeres con carcinoma de mama seleccionadas para el estudio.

En todo el procedimiento de cruce y validación de datos se mantuvo disociada la información que podía servir para identificar el caso, al objeto de preservar la confidencialidad.

Para cada paciente se han recogido datos referentes a los siguientes apartados:

1. **Identificación:** Número de historia. Nombre y apellidos. Numero de teléfono. Edad.
2. **Diagnóstico:** Fecha del diagnóstico de cáncer que coincide cuando se realizó la cirugía o se comenzó el primer tratamiento: la quimioterapia neoadyuvante u hormonoterapia
3. **Factores patológicos:** Tamaño histológico tumoral. Tipo histológico predominante. Grado de diferenciación. Signos histológicos asociados. Número de ganglios afectos. ESTADIFICACIÓN PATOLÓGICA: pT,pN,pM
4. **Estado menopáusico :** en el momento del diagnóstico
5. **Factores inmunológicos:** receptores de estrógenos , receptores de progesterona.
6. **Tratamiento primario:** tipo de tratamiento: cirugía radical, cirugía conservadora, cirugía paliativa, quimioterapia en neoadyuvancia (régimen empleado , numerote ciclos), hormonoterapia en neoadyuvancia.
7. **Tratamiento adyuvante:** quimioterapia (tipo de régimen empleado), radioterapia, hormonoterapia, cirugía.
8. **Tratamiento secundario, terciario, y cuarto:** número de pacientes que lo han precisado.
9. **Evolución de la paciente:** Remisión clínica, progresión general, estable o éxito.
10. **Fecha de la progresión**
11. **Motivo del éxito:** El tumor de mama, otras causas..
11. **Año del éxito**
12. **Pacientes PERDIDAS:** diagnosticadas y tratadas en la consulta y que posteriormente se han trasladado a otro centro

## 2.2. PRINCIPALES TÉCNICAS DIAGNÓSTICO:

### 2.2.1. MAMOGRAFÍA:

En todas las pacientes se realizó estudio mamográfico de ambas mamas, en las proyecciones cráneo-caudal y lateral. Realizando doble lectura de las placas desde 2003 en el programa de cribado de la Junta de Castilla y León.

Las pacientes del screening acudían a unidades móviles de exploración mamográfica hasta 2006, donde a partir de entonces son unidades fijas, en octubre del 2008, la unidad de cribado se instala en el Hospital General de Segovia.

#### 2.2.2. ECOGRAFÍA:

Como técnica complementaria a la mamografía , y siempre realizada en el servicio de radiodiagnóstico del Hospital General de Segovia.

#### 2.2.3. RMN:

Se comienza a realizar en casos seleccionados a partir del 2006, en otro Hospital de referencia perteneciente a la Comunidad Autónoma, a finales del 2007, se incorpora dicha técnica en nuestro Hospital

#### 2.2.4. PAAF:

Punción aspiración con aguja fina (PAAF) consiste en obtener el material citológico del tumor.

Se realizaron entre una y cuatro punciones de la lesión y se empleó un sistema de vacío (pistola) al que se acoplan jeringas de 10 ó 20 mililitros y agujas entre 1,5 y 3cm de longitud y calibres entre 23 y 25 G.

El material extendido se extendió en portas debidamente identificados. La fijación del material se llevó a cabo mediante fijación al (dejando secar) o fijación húmeda (etanol 96°). Se realizan dos técnicas de tinción complementarias para la valoración microscópica: Papanicolaou y Diff-quick. Es la técnica más simple y económica, pero es también la que ofrece más resultados falsos negativos y positivos. Tiene como desventaja: sus pobres resultados, especialmente en el caso de las microcalcificaciones, los falsos negativos producidos por los tumores hipocelulares , como los intraductales, así como la posibilidad de diferenciar con fiabilidad suficiente los carcinomas in situ de los infiltrantes. Estas circunstancias han determinado el desarrollo de nuevas técnicas de biopsia más fiables, y que fueron instaurándose en el Hospital General de Segovia.

#### 2.2.5. BAG:

La biopsia con aguja gruesa, fue introducida en el Hospital General en el año 1999, permite un diagnóstico histológico ya que se identifica la arquitectura

de la lesión. En general, se realiza con agujas de corte de 18G, 16G, También 12G, pero sobre todo 14 G.

#### **2.2.6. BAV:**

La biopsia asistida por vacío se emplea en el Hospital desde el año 2006, El dispositivo emplea agujas de gran calibre (11G y 10G) asistidas mediante aspiración, lo que permite extraer una mayor cantidad de tejido. La cánula de 11G para BAV permite además colocar marcadores metálicos de pequeño tamaño en el lugar de la biopsia si la lesión se extirpa completamente. Este marcador o clip metálico permite localizar la zona de la biopsia, bien para la ampliación de los márgenes si el resultado fue maligno o borderline, o bien para facilitar un seguimiento posterior.

### **2.3 ESTUDIO DE EXTENSION**

Comprendió además de análisis de sangre (hemograma, bioquímica), determinación de marcadores tumorales desde 2003, radiografía de tórax (proyecciones anteroposterior y lateral), ecografía abdominal serie ósea metastásica hasta 2006, y a partir de ese año se incorporó la gammagrafía ósea, dicha prueba diagnóstica se realiza en otro centro de referencia. Según la sospecha clínica se solicitó TAC y otras pruebas complementarias pertinentes.

### **2.4 PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO:**

Durante el primer año la paciente acude a control cada tres meses, hasta los cinco años cada semestre, y cada año de por vida. A partir del 2006, la paciente se revisa cada 3 meses en los 2 primeros años, y semestralmente hasta el quinto año, pasando posteriormente a controles anuales.

El protocolo de revisiones incluye: exploración clínica, analítica (hemograma, bioquímica, marcadores) en cada revisión; mamografía, radiografía de tórax anualmente. El resto de pruebas (ecografía abdominal, TAC, gammagrafía ) según clínica o alteraciones analíticas.

## 2.5 METODOS HISTOPATOLÓGICOS:

### 2.5.1. Tamaño tumoral:

El tamaño tumoral clínico y patológico se ha recogido como variable cuantitativa y agrupada según la Clasificación TNM de la Unión Internacional contra el cáncer (UICC).

**Tabla 19: Clasificación TNM de tamaño tumoral 6ª edición (2003)**<sup>(163)</sup>.

TX	Tumor primario no identificable
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	<i>Carcinoma in situ (CDIS;CLIS; Paget del pezón sin tumor)</i>
T1	Tumor < ó = 2 cm en su diámetro máximo
T1mic	Tumor < ó = 0,1 cm
T1a	Tumor = <5mm
T1b	Tumor = 5-10 mm
T1c	Tumor 11-20 mm
T2	Tumor > 2 cm y < ó = 5 cm en su diámetro máximo
T3	Tumor > 5 cm en su diámetro máximo
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica ó a la piel
T4a	Extensión a la pared torácica
T4B	Edema ó úlcera de piel ó nódulo satélite en la misma mama
T4c	Los dos criterios anteriores
T4d	Carcinoma inflamatorio

### 2.5.2 Tipo histológico:

Se ha aplicado la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)  
(164)



**Tabla 20: Clasificación histológica del cáncer de mama**

CARCINOMA INFILTRANTE	NO	Intraductal
		Lobulillar in situ
		Paget del pezón sin tumor
Carcinoma Infiltrante		Ductal infiltrante
		Lobulillar infiltrante
		Medular
		Papilar
		Micropapilar
		Adenoide quístico
		Apocrino
		Phyllodes
		Mucinoso(coloide)
		Hemangiosarcoma
		Tubular
		Carcinoma con metaplasia
Enfermedad de Paget		Otros

### 2.5.3. Grado histológico:

Esta clasificación considera tres características tumorales (formación de estructuras tubulares, atipias, y número de mitosis, asignando una puntuación de 1 a 3. La suma de las puntuaciones determina el grado histológico. Un tumor con puntuación final de 3 a 5 se considera grado I (bien diferenciado), de 6 ó 7 grado II (moderadamente diferenciado), y de 8 ó 9 grado III (pobremente diferenciado)

**Tabla 21: Gradación histológica del carcinoma infiltrante de mama:**

PUNTUACION	FORMACIONES TUBULARES	PLEOMORFISMO NUCLEAR (VARIACIONES DE TAMAÑO Y FORMA)	ACTIVIDAD MITÓTICA (X 10 CAMPOS)
1	>75%	Leve	<10 mitosis
2	10-75%	Mediano	10-20 mitosis
3	<10%	Máximo	<20 mitosis

### 2.5.4 Infiltración ganglionar:

La afectación ganglionar clínica y patológica se ha recogido como variable cualitativa y agrupada según la sexta edición del sistema TNM (2003); homogenizando así el criterio de estadificación de todos los tumores independiente del año del diagnóstico y el TNM usado en dicho año.

**Tabla 22: Clasificación TNM de afectación ganglionar (6ª edición)** <sup>(163)</sup>

NX	Afectación ganglionar no valorable
NO	Ausencia de afectación ganglionar
N1 N1(mi) N1a N1b  N1c	-Micrometástasis (>0,2mm/<0,2cm) -Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares. Metástasis en ganglios mamarios internos con afectación microscópica detectada por disección del ganglio centinela, pero no clínicamente aparente -Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares, y en ganglios mamarios internos con afectación microscópica detectada por ganglio centinela, pero no clínicamente aparente
N2 N2a  N2b	-Metástasis en 4 a 9 ganglios axilares. -Metástasis en ganglios mamarios internos clínicamente detectables en ausencia de ganglios axilares afectados
N3 N3a  N3b  N3c	-Metástasis en 10 o más ganglios axilares, o metástasis en ganglios infraclaviculares. -Metástasis en ganglios mamarios internos ipsilaterales clínicamente detectables en presencia de 1 ó más ganglios axilares afectados; o en más de 3 ganglios axilares y en ganglios de la mamaria interna con afectación microscópica con disección del ganglio centinela, pero no clínicamente aparente. -Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales

#### 2.5.5. Valoración de metástasis:

La presencia o no de metástasis en el momento del diagnóstico se ha valorado como variable cualitativa y agrupada según la 6ª clasificación TNM de la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC) <sup>(163)</sup>.

**Tabla 23: Clasificación TNM de metástasis de la UICC:**

MX	No se puede valorar la presencia de metástasis
M0	Ausencia de metástasis
M1	Metástasis a distancia (incluida en ganglios supraclaviculares)

### 2.5.6. Estadificación:

La estadificación clínica y patológica se ha valorado en todos los casos, para obtener una mayor homogeneidad según la última Clasificación TNM (2003); que se expone a continuación: (163)

**Tabla 24: Clasificación por estadios según TNM (6ª edición)**

Clasificación por estadios basada en el sistema TNM (6ª edición)			
Estadios del cáncer de mama			
Estadio			
0	Tis	N0	M0
I	Ti*	N0	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N1	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

\* T1 incluye T1 mic (microinvasión : 0,1cm)

## 2.6 MÉTODOS BIOLÓGICOS

### *Receptores de estrógenos y progesterona :*

Los Receptores de Estrógenos y de Progesterona se han determinado mediante técnicas de inmunohistoquímica sobre tejido fijado en parafina, en el laboratorio del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General de Segovia.

*Para valorar la expresión de los receptores hormonales, hemos realizado el "Quick - Score", que valora tanto la proporción de células como la intensidad de tinción de las células tumorales. Sumando ambos Scores puede darnos la probabilidad de respuesta terapéutica.<sup>(165)</sup>*

- 0: No respuesta
- 2-3(+): 20% de probabilidad de respuesta terapéutica
- 4-6(++): 50% de probabilidad de respuesta terapéutica
- 7-8 (+++): 75% de probabilidad de respuesta terapéutica.

La **variable hormonodependencia** que analizaremos, indica receptores hormonales positivos a estrógenos y/o progesterona ,

### 3. ANALISIS ESTADÍSTICO

Para el tratamiento automático de los datos, se diseñó una base de datos utilizando ACCESS 2003, OFFICE-EXCEL 2003, y con sistema operativo Windows XP.

Para el cálculo de los diferentes estadísticos, pruebas de hipótesis, análisis univariante y multivariante descriptivo, se utilizó programa Epi Info, para análisis correlacional bivariado y de supervivencia se utilizó el programa SPSS versión 15.0.

#### 3.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA:

Para cada una de las variables cualitativas, se calcularon los estadísticos frecuencia absoluta y relativa, expresada en tanto por ciento.

Para las variables cuantitativas, se procedió al cálculo de los estadísticos de tendencia central y de dispersión.

#### 3.2. DESCRIPCIÓN DE LOS MARCADORES EN LAS VARIABLES CLÍNICAS:

Con la finalidad de realizar un estudio aplicando métodos de estadística inferencial, siempre que sea posible reagrupar determinadas modalidades de las variables clínicas y de respuesta, se procedió a realizar un análisis para evaluar la posible existencia de asociación entre las diferentes variables cualitativas. Para ello se realizaron tablas de contingencia.

Para poder evaluar la hipótesis de homogeneidad (H0) o de dependencia (H1) se aplicaron las pruebas de hipótesis de chi cuadrado, con la corrección de Yates cuando fue necesario.

### 3.3. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA:

Para el estudio de la interacción, tanto de las variables clínicas como moleculares y el tiempo libre de enfermedad y supervivencia global, definido como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la recaída y muerte respectivamente, se aplicó el modelo Kaplan-Meier.

Para la comparación entre las diferentes curvas de tiempo libre de enfermedad o supervivencia, según la modalidad de cada factor estudiado, se utilizaron las pruebas de hipótesis log-rank, Breslow y Tarone-Ware en función de la existencia o no de riesgos proporcionales en las diferentes submuestras.

### 3.4. ANALISIS MULTIVARIANTE.

Con el fin de encontrar posibles asociaciones entre los diferentes factores pronósticos clínico-moleculares (covariables) y el tiempo libre de enfermedad o supervivencia, se aplicó el modelo Cox.

Se obtuvieron de esta manera los diferentes HR ("Hazard Ratio") asociado a cada variable independiente, teniendo de esta manera una idea cuantitativa de su importancia pronóstica.

Tanto en el caso del análisis univariante como multivariante, se ha tomado como nivel de significación un valor igual o menor al 5% ( $\alpha \leq 0,05$ ) y una potencia para un test bilateral del 80% ( $1-\beta=0,8$ ).

Se expresa también, la potencia de la prueba estadística realizada a través del tamaño del efecto; <sup>(166)</sup>

- Si el valor es  $\leq 0,10$  tiene un tamaño de efecto leve
- Si el valor es  $\leq 0,30$  tiene un tamaño de efecto moderado
- Si el valor es  $\geq 0,30$  tiene un tamaño de efecto alto

## V. RESULTADOS

### A. ANALITICA DESCRIPTIVA POR PROCEDENCIA

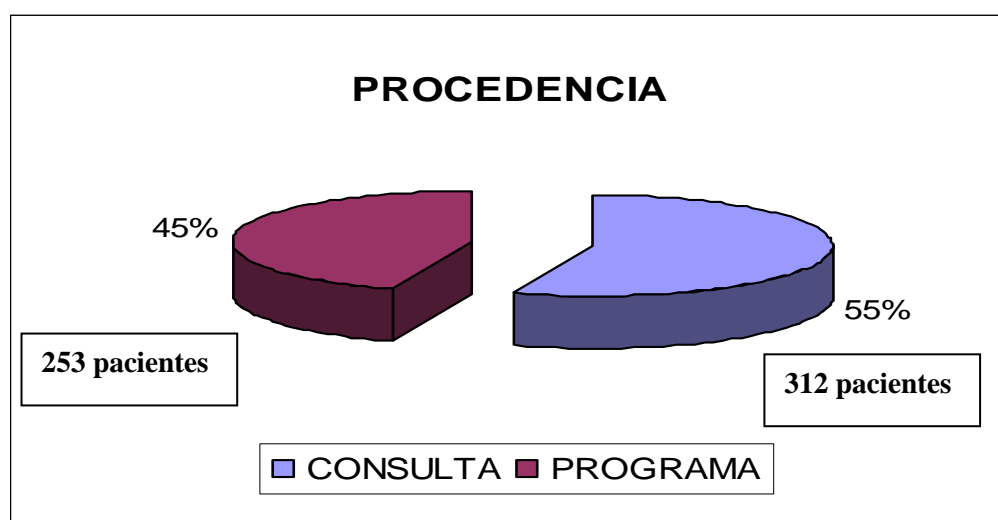
#### 1. MUESTRA: DISTRIBUCIÓN EN EL PERIODO DE TIEMPO ESTUDIADO

Se estudiaron 565 pacientes con cáncer de mama diagnosticadas por cribado o mediante el dispositivo asistencial habitual (en consulta de ginecología, derivadas de atención primaria, urgencias, etc...); cuyo tratamiento y seguimiento clínico se ha realizado en la Unidad de Oncología-Ginecológica del Hospital General de Segovia, durante los años 1992-2007.

De esta muestra 312 pacientes (55%) fueron diagnosticadas en el hospital (consulta de ginecología, urgencias...) y 253 diagnosticadas por el programa de cribado (45% del total). (Gráfico 8)

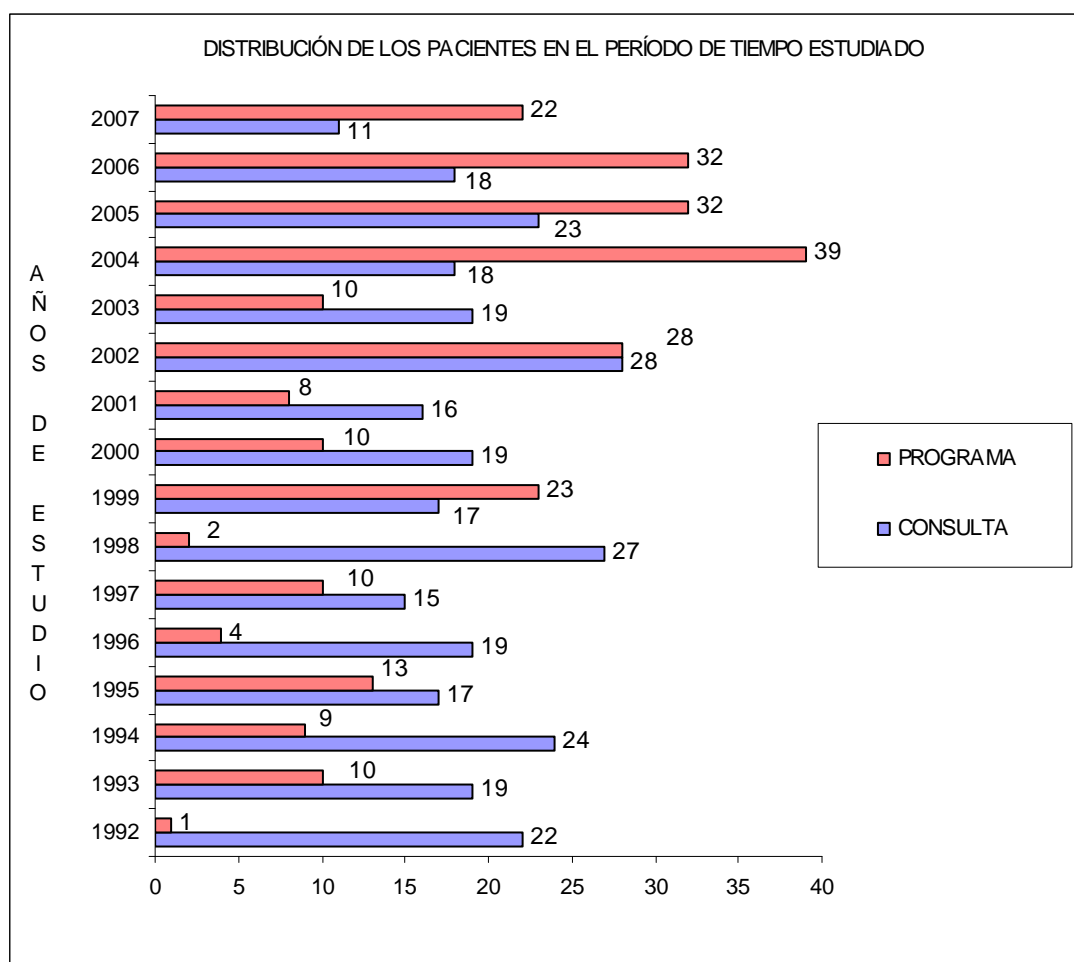
El seguimiento del estudio se realiza durante 16 años (1992-2007), un total de 192 meses, aunque hay pacientes incluidas al final del estudio, donde sólo se ha seguido 10 días (fecha de diagnóstico el 20 de diciembre del 2007) y pacientes diagnosticadas desde el inicio del estudio, con un seguimiento máximo de 191 meses, (fecha de inclusión: 30 de enero de 1992).

*Gráfico 8: Procedencia de la muestra en porcentajes*



La distribución de las pacientes en el período de tiempo estudiado se muestra en la siguiente tabla 25

**Tabla 25: Distribución de las pacientes en el período 1992-2007.**



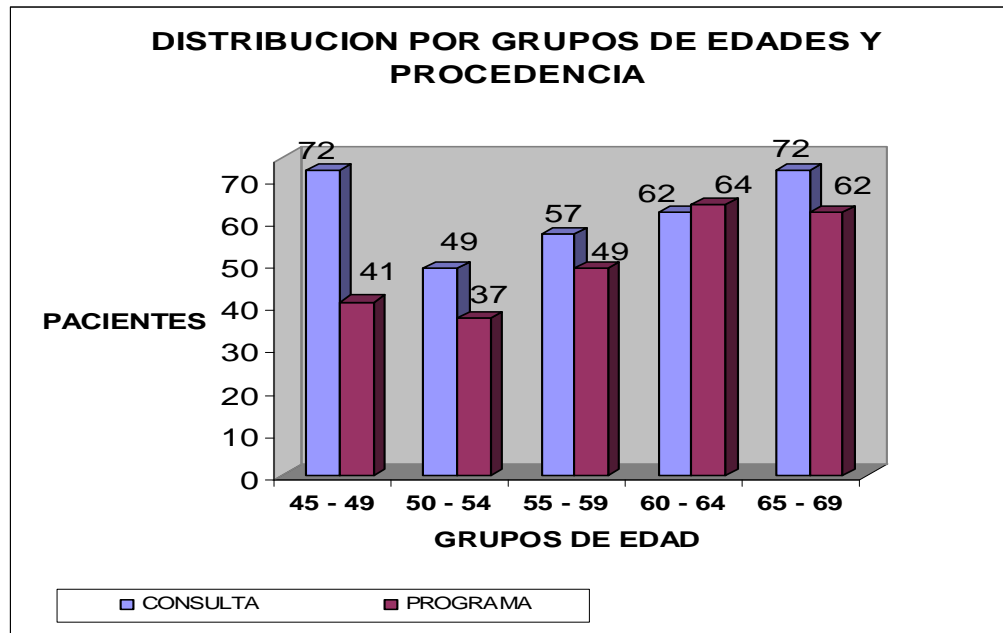
## 2. EDAD

El rango de edad fue el mismo en las 2 muestras (45-69 años). La edad media de las pacientes procedentes de consulta fue de 57,2 años, la mediana 58 años, la edad que más se repite "moda" es 47 años. En el grupo de pacientes diagnosticados por el cribado la edad media fue de 58,4, la moda 64 años.

Agrupando las pacientes en grupos de 5 años; se observa que en las pacientes que provienen de la consulta, los grupos extremos 45-49 años y 65-69 años fue donde se diagnosticó más mujeres con cáncer de mama (72 casos en cada grupo de edad).

Sin embargo, las mujeres diagnosticadas por el cribado presentaron el mayor pico de incidencia entre los 60-64 años (64 casos). Como se explica en el siguiente gráfico 9:

*Gráfico9: Distribución de por grupos de edades y procedencia*

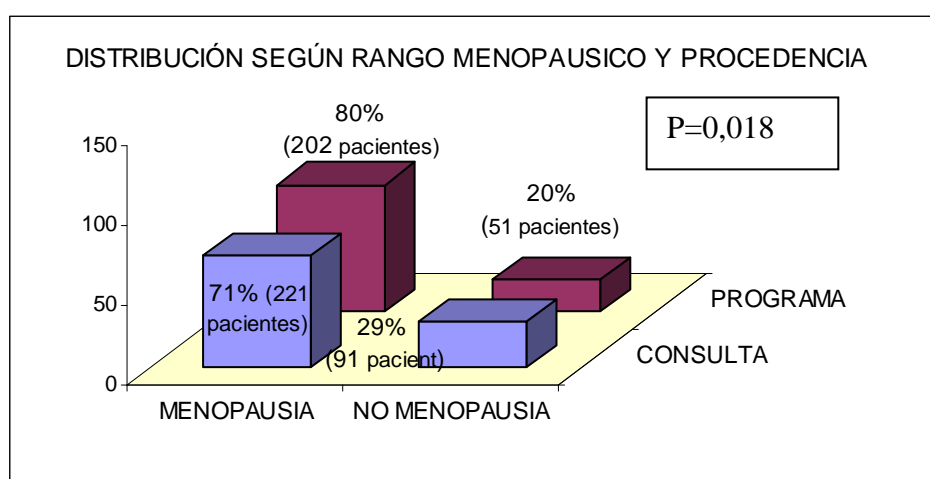


### 3. ESTATUS MENOPÁUSICO DE LA MUJER EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DEL CANCER DE MAMA

Partiendo del mismo rango de edad (45-69 años), las mujeres que se encontraban en menopausia en el momento del diagnóstico a través del dispositivo asistencial habitual fueron 221 de 312 pacientes, que supone el 71%. De las pacientes diagnosticadas a través del cribado 202 pacientes se encontraban en menopausia en es decir 80% del total, (gráfico 10).



**Gráfico 10: Distribución según rango menopáusico y procedencia:**



Al comparar el porcentaje de pacientes menopáusicas en ambas muestras, observamos que es estadísticamente significativo para  $p= 0,018$ , el mayor porcentaje de mujeres menopáusicas diagnosticadas a través del programa. El tamaño de efecto es leve (0,103).

## 4. CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DEL TUMOR

### 4.1. TIPO HISTOLÓGICO:

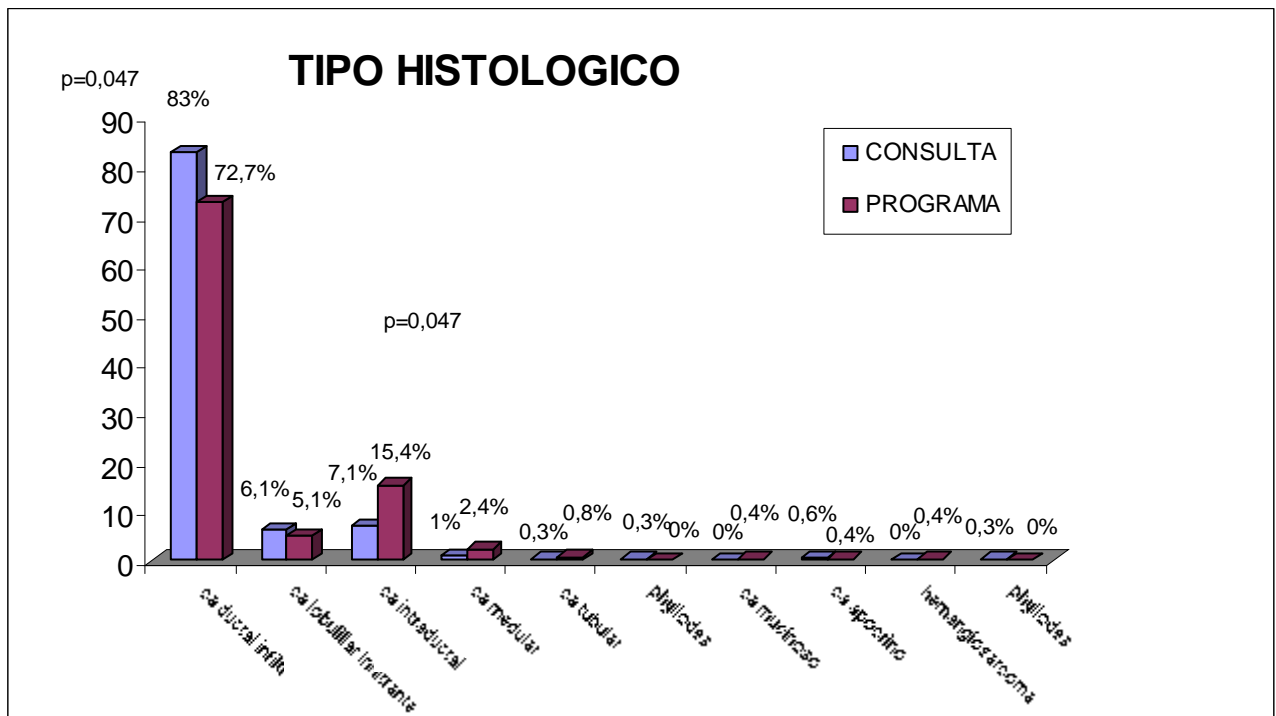
En el estudio realizado se ha encontrado 10 tipos distintos de tumores infiltrantes. En las 565 pacientes el tumor infiltrante más frecuente fue el **carcinoma ductal infiltrante** (83% de las mujeres diagnosticadas en consulta y el 72,7% de las mujeres diagnosticadas mediante el programa de cribado), al comparar ambos porcentajes se ha encontrado una diferencia estadísticamente significativa para  $p=0,047$ , con un tamaño de efecto leve 0,173. Del total de los carcinomas intraductales (CDIS detectados en consulta durante 16 años entre los 45-69 años, ha sido 7%, frente al 15% de los CDIS detectados mediante el cribado , encontrándose diferencia significativa al comparar este tipo histológico para  $p=0,047$ , con un tamaño de efecto leve de 0,173. (Tabla 26).

Al comparar los porcentajes del resto de tipos histológicos entre las dos muestras, no se encuentra diferencia significativa.

**Tabla 26: Distribución de los tipos histológicos según procedencia**

	CONSULTA	PROGRAMA	P
<b>Ductal Infilt.</b>	<b>259(83%)</b>	<b>184(72,7%)</b>	<b>0,047</b>
Lobulillar Infilt.	19(6,1%)	13(5,1%)	
Mucinoso	2(0,6%)	3(0,4%)	
<b>Intraductal</b>	<b>22(7,1%)</b>	<b>39(15,4%)</b>	<b>0,047</b>
Papilar	3(1%)	4(1,6%)	
Apocrino	2(0,6%)	1(0,4%)	
Medular	3(1%)	6(2,4%)	
Tubular	1(0,3%)	2(0,8%)	
Hemangiosarcoma	0	1(0,4%)	
Phyllodes	1(0,3%)	0	

**Gráfico 11: Distribución de las pacientes según tipo histológico y procedencia**



#### 4.2. GRADO DE DIFERENCIACIÓN

La distribución según el grado de diferenciación se aprecia en la siguiente tabla 27

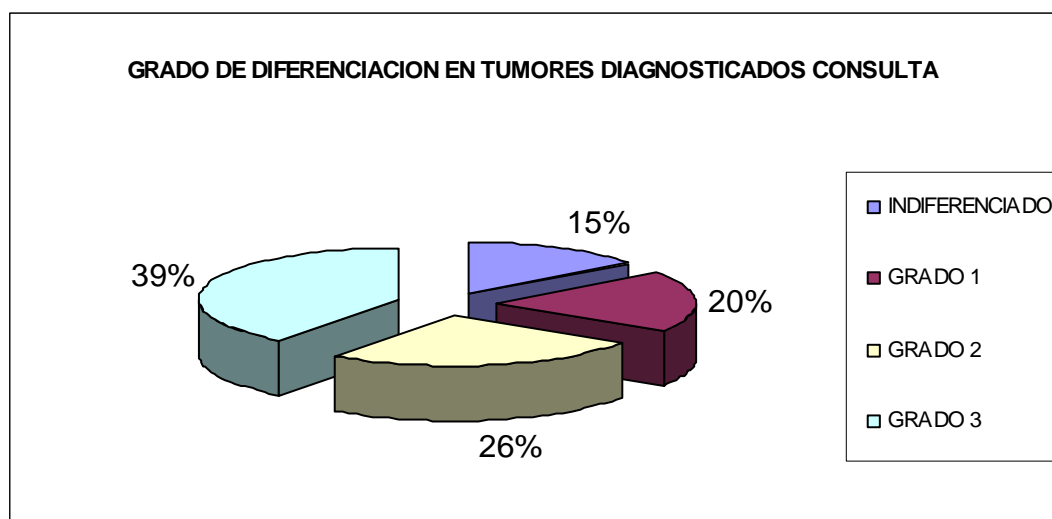
*Tabla 27: Distribución de los tipos histológicos según diferenciación.*

	Pacientes consulta	Pacientes programa	P
G1	61(20%)	97(38%)	0,000
G2	81 (26%)	60(24%)	
G3	124 (39%)	43(17%)	0,000
No grado	46 (15%)	53(21%)	

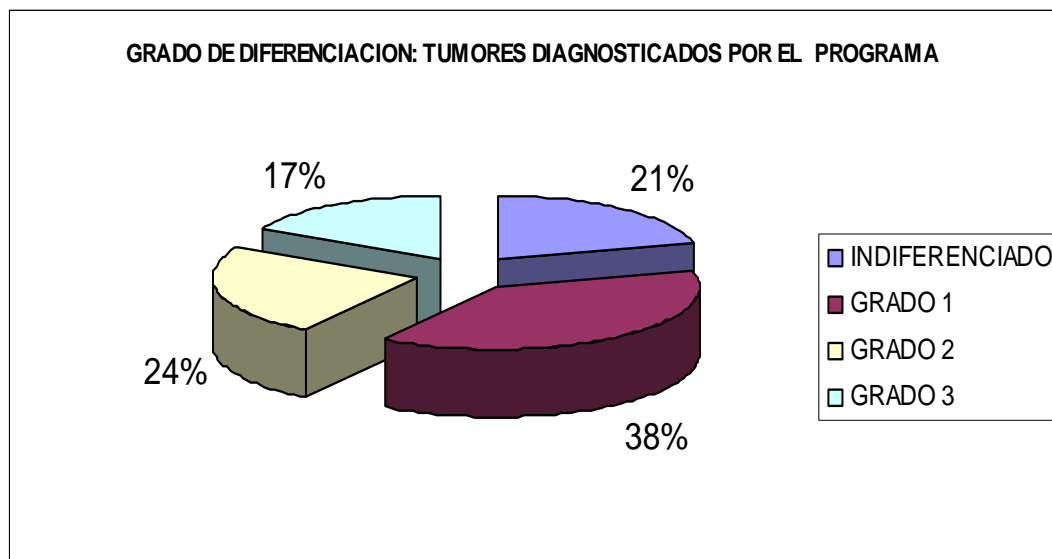
La diferenciación del tumor no consta en 46 pacientes procedentes de consulta , ni en 53 pacientes procedentes del programa (15%).

Como se observa en la tabla 27 y se expone más tarde en los gráficos 12 y 13, en el grupo procedente de consulta existe un 39% de tumores G3, frente al 17% de pacientes procedentes de cribado; la diferencia es estadísticamente significativa con  $p=0,000$ , en este último grupo es el G1 el que aparece con mayor porcentaje 38%, frente al 20% del grupo consulta, aquí la diferencia también es estadísticamente significativa para G1, con un tamaño de efecto de 0,27 leve -moderado.

*Gráfico 12: Distribución de pacientes de consulta según el grado de diferenciación tumoral*



**Gráfico 13: Distribución de pacientes de programa según el grado de diferenciación tumoral**



## 5. ESTADIFICACIÓN PATOLÓGICA:

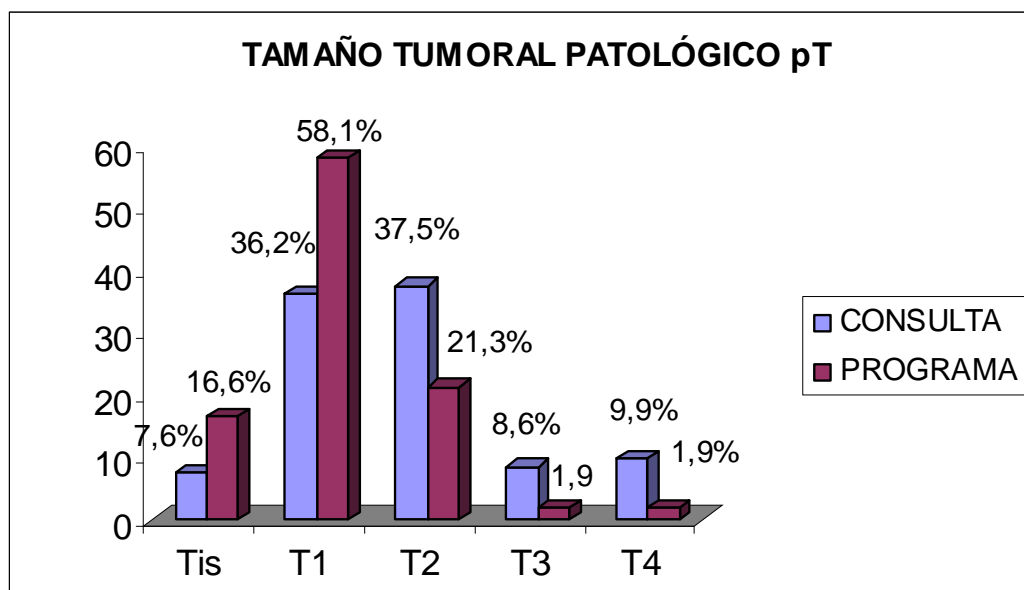
### 5.1 TAMAÑO TUMORAL (pT):

Se encontró significación estadística al comparar **todos** los p T para una  $p=0,000$  con un tamaño de efecto moderado 0,312 , como se muestra en la siguiente tabla 28 y gráfico 14:

**Tabla 28: Significación estadística al comparar los PORCENTAJES según el tamaño tumoral patológico y procedencia**

	CONSULTA	PROGRAMA	P
Tis	24 (7,6%)	42 (16,6%)	0,000
T1	113 (36,2)	147(58,1%)	0,000
T2	117 (37,5)	54 (21,3%)	0,000
T3	27 (8,6%)	5 (1,9%)	0,000
T4	31 (9,9%)	5 (1,9%)	0,000

**Gráfico 14: Distribución de las pacientes EN PORCENTAJES según el tamaño tumoral patológico**



## 5.2. AFECCIÓN GANGLIONAR PATOLÓGICA (p N)

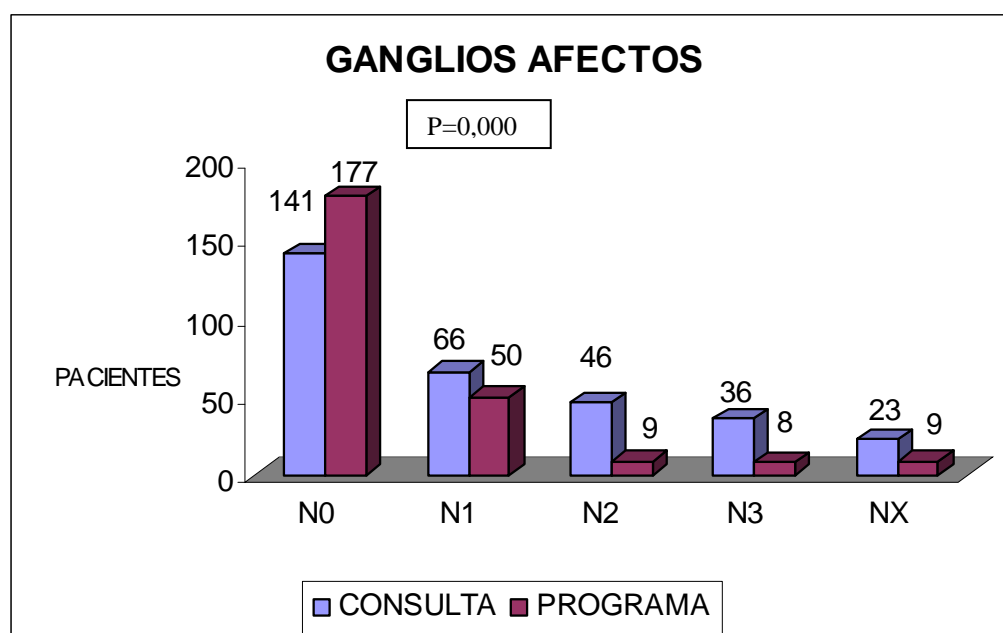
Un 70% de las mujeres diagnosticadas en el programa no tienen afectación ganglionar, frente un 45,5% de las pacientes diagnosticadas en consulta, dicha diferencia entre las 2 procedencias es estadísticamente significativo  $p= 0,000$ , para N0 (no afectación ganglionar). Encontramos también diferencia significativa,  $p=0,000$  en la mayor frecuencia de ganglios en N2, N3, Nx en el grupo de consulta (como se observa en la siguiente tabla 29.)

El tamaño del efecto es 0,284 (moderado-leve).

**Tabla 29: Significación estadística al comparar los PORCENTAJES según la afectación ganglionar y procedencia.**

AFECCION GANGLIONAR	CONSULTA	PROGRAMA	P
N0	141 (45,1%)	177 (69,9%)	0,000
N1	66 (21,1%)	50 (19,7%)	NS
N2	46 (14,7%)	9 (3,5%)	0,000
N3	36 (11,5%)	8 (3,16%)	0,000
NX	23(7,3%)	9 (3,5%)	0,000

**Gráfico 15: Distribución de las pacientes según la afectación ganglionar patológica**

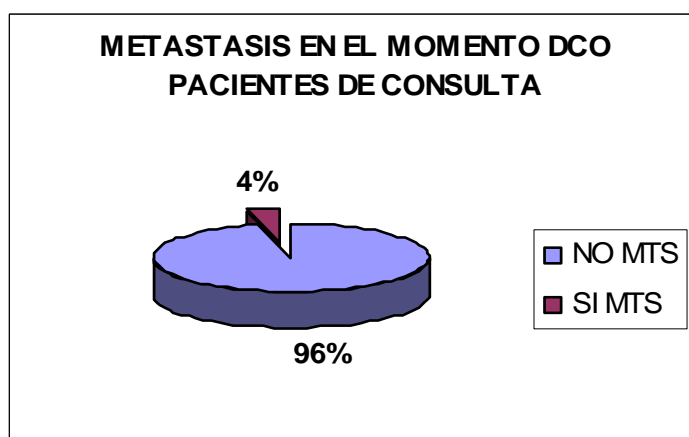


### **5.3. METÁSTASIS (p M)**

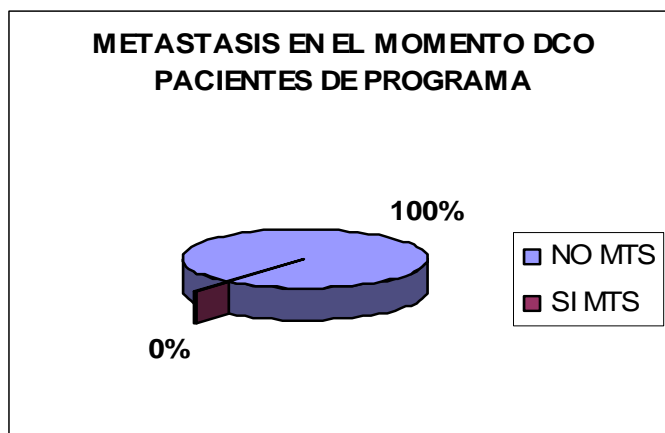
La diferencia es significativa en cuanto a metástasis al diagnóstico, para  $p=0,015$ : las pacientes diagnosticadas en consulta presentan metástasis al diagnóstico un 4%, frente 0% en el grupo del cribado. (Gráfico 16).

En la estimación de riesgo, existe 10,08 más riesgo de presentar metástasis en el momento del diagnóstico si la paciente procede de consulta. El tamaño del efecto es leve 0,114.

**Gráfico 16: Metástasis en el momento del diagnóstico en las pacientes de consulta**



**Gráfico 17: Metástasis en el momento del diagnóstico en las pacientes de consulta**



#### 5.4. ESTADIFICACIÓN PATOLÓGICA (pTNM):

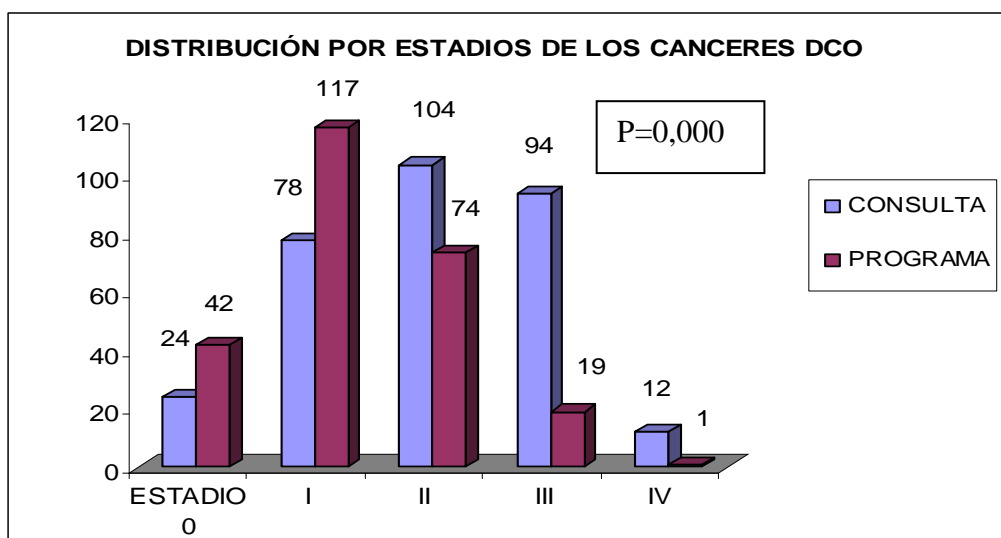
Se encontró diferencia significativa para **p=0,000**, con un tamaño de efecto moderado (0,333), al comparar los porcentajes de los siguientes estadios: (Tabla 30).

- Un 16,6% de tumores diagnosticadas por screening están en estadio 0, frente a un 97,7% de las pacientes diagnosticadas en consulta, siendo la diferencia significativa.
- En el mayor porcentaje de mujeres en estadio I en el programa (46,2% vs 25% de la consulta).
- En la mayor incidencia de tumores en estadio III de consulta 30,1% frente al 7,5% del programa.
- Así mismo, el mayor porcentaje de tumores en estadio IV de consulta 3,8% frente 0,4% del programa.

**Tabla 30: Significación estadística al comparar los PORCENTAJES según ESTADIFICACIÓN PATOLÓGICA y procedencia**

	CONSULTA	PROGRAMA	P
0	24 (7,7 %)	42 (16,6%)	0,000
I	78 (25%)	117 (46,2%)	0,000
II	104 (33,3%)	74 (29,2%)	NS
III	94 (30,1%)	19 (7,5%)	0,000
IV	12 (3,8%)	1 (0,4%)	0,000

**Gráfico 18: Distribución por estadio y procedencia**

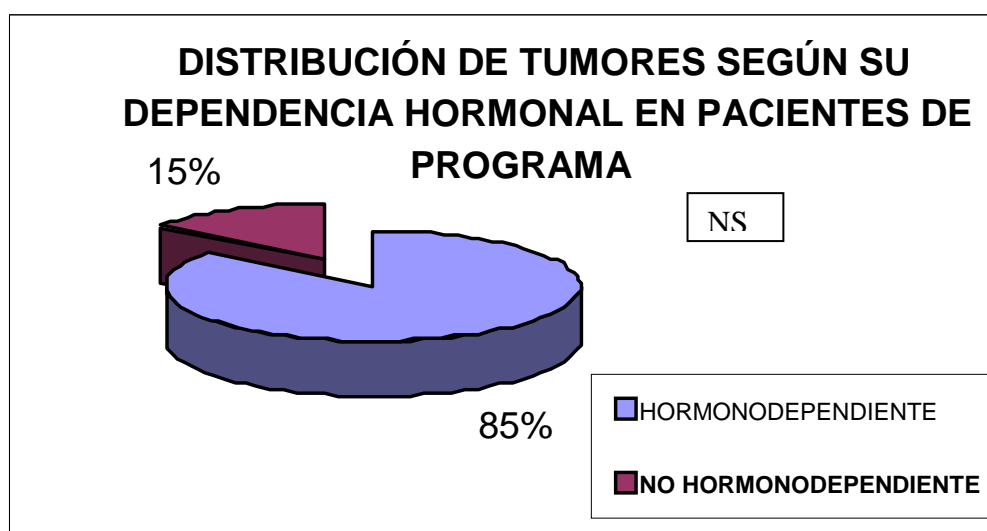


## 6. INMUNOHISTOQUÍMICA:

### 6.1 Receptores hormonales:

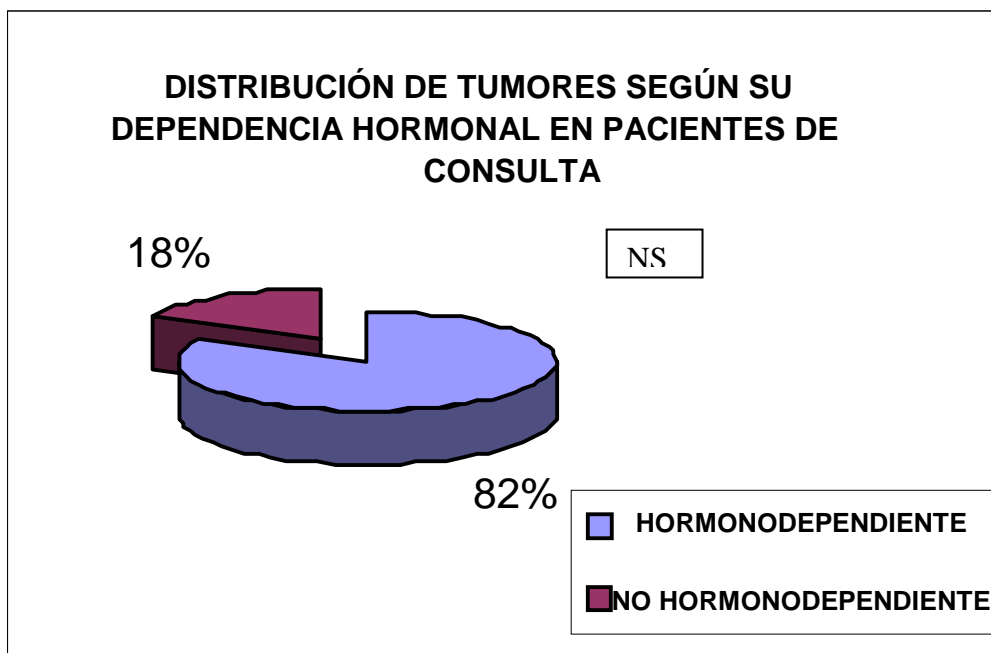
Del total de 312 pacientes de consulta, el 82,4% (257 pacientes) son hormonodependientes frente al 85,4% (216 pacientes) de las mujeres del cribado, sin existir diferencia significativa ( $p = 0,39$ ).

**Gráfico 19: Distribución por estadio-dependencia hormonal, pacientes programa**





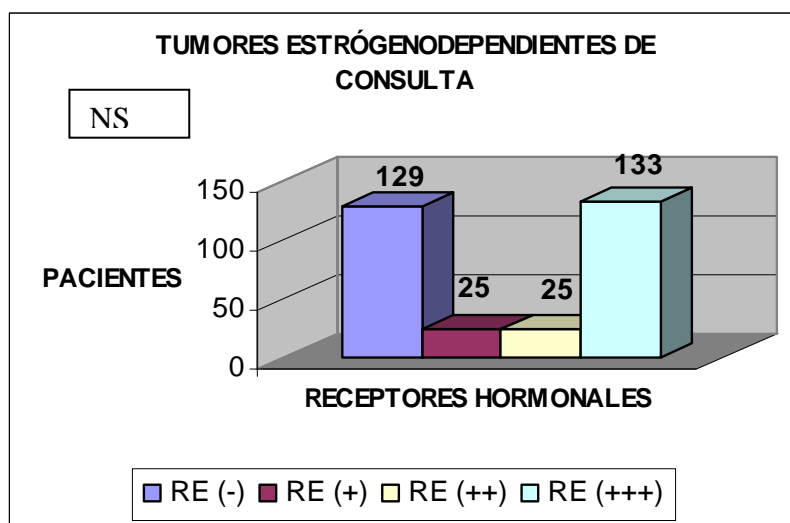
**Gráfico 20: Distribución por estadio-dependencia hormonal, pacientes consulta**



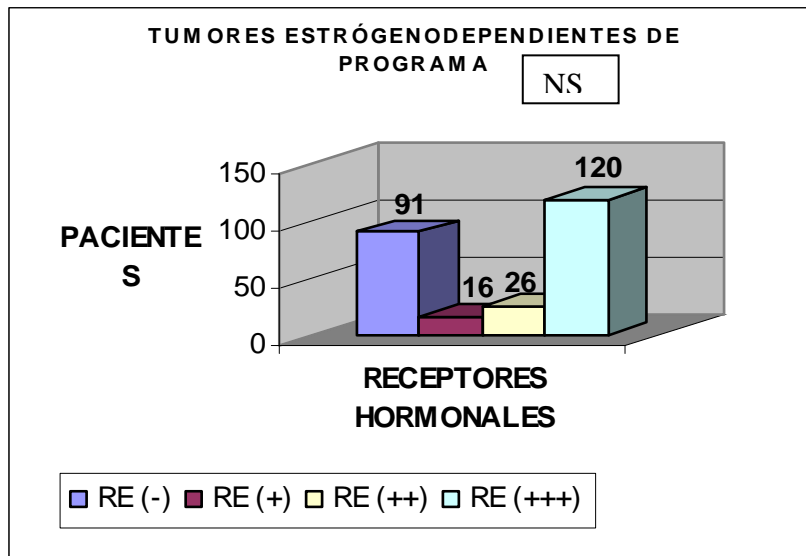
## 6.2. Receptores de estrógenos:

Del total de los tumores diagnosticadas en consulta 58,7% son estrogenodependientes vs 64% de los tumores diagnosticados mediante el cribado; el 41,3% son RE negativos vs 36% de los diagnosticados por el programa, no se encuentra diferencia significativa ( $P=0,37$ )

**Gráfico 21: Distribución según tumores estrogenodependientes de consulta**



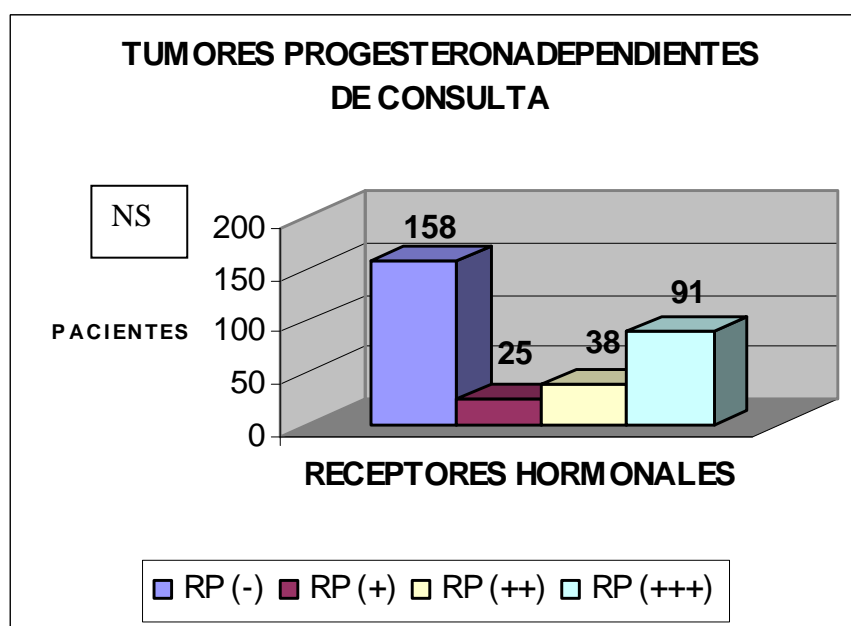
**Gráfico 22: Distribución según tumores estrogendependientes de programa**



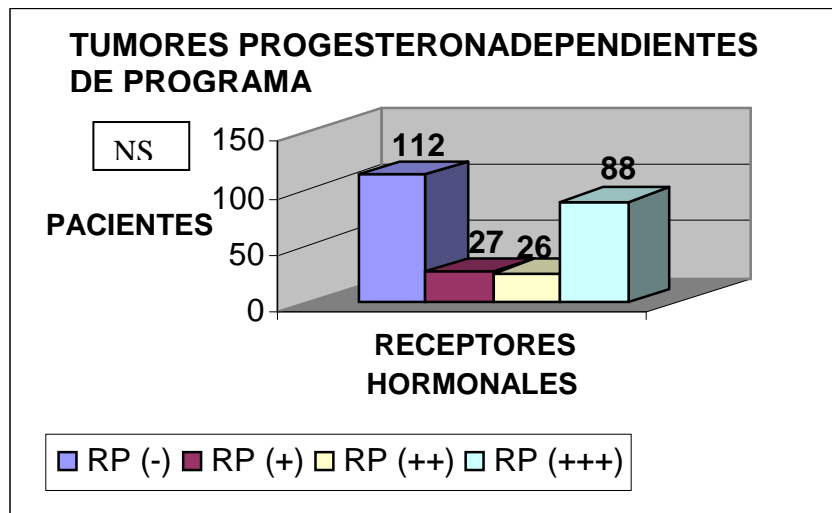
### **6.3. Receptores de progesterona:**

El 50,6% de los tumores diagnosticados en consulta son receptores de progesterona negativo, frente al 44,3% de los tumores diagnosticados en el programa, no hay diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,25$ ).

**Gráfico 23: Distribución según tumores progesterona-dependientes de consulta**



**Gráfico 24: Distribución según tumores progesterona-dependientes del programa**



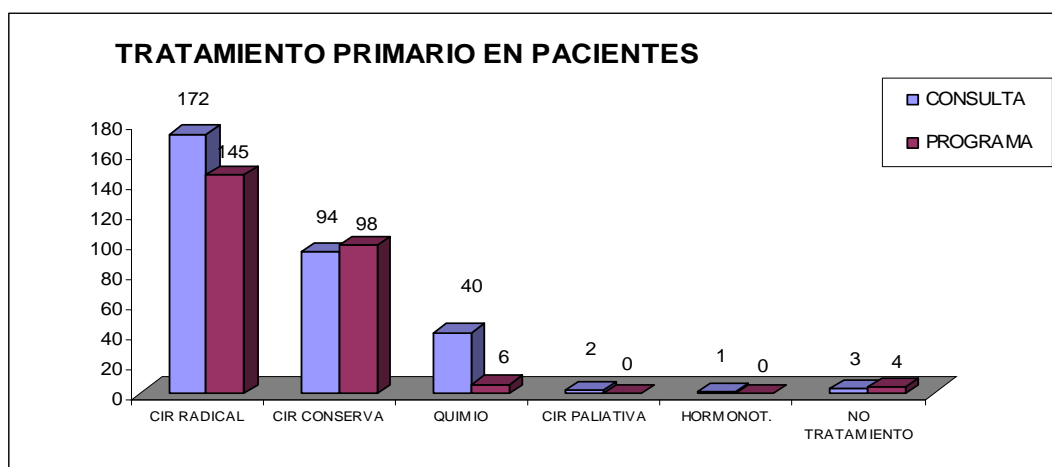
## 7. TRATAMIENTO

### 7.1 Tratamiento primario:

En las dos muestras estudiadas, es la cirugía radical el tratamiento primario más usado ( gráfico 25), (55,1% en pacientes de consulta vs 57,3% del programa), sin existir diferencia significativa. El segundo tratamiento primario más usado es la cirugía conservadora (30,1% en consulta vs 38,7% en programa), esta mayor porcentaje en los tumores procedentes del cribado es estadísticamente significativo para  $p=0,000$ .

Tan sólo se ha utilizado quimioterapia en neoadyuvancia en 6 casos de los tumores diagnosticados por el cribado, (2,4%), frente a los 40 pacientes de la consulta (12,8%), siendo también la diferencia significativa para  $p=0,000$ . El tamaño del efecto es leve (0,205).

**Gráfico 25: Distribución de pacientes según tratamiento primario utilizado y procedencia.**



## **7.2. Técnica de tratamiento primario :**

El 52,2% de las pacientes de la consulta se realizó mastectomía + linfadenectomía axilar frente al 53,4% de las pacientes del programa. El 29,5% de las mujeres de consulta se les ha realizado tumorectomía más linfadenectomía axilar vs 33,6% de las pacientes del cribado.

A cinco pacientes se les ha realizado la técnica del ganglio centinela ( en otro centro); 2 de las mujeres de consulta y 3 de las mujeres del cribado, posteriormente han continuado su seguimiento en la consulta de oncología -ginecológica.

Han recibido quimioterapia neoadyuvante el 12,8% de las pacientes diagnosticadas del cribado, 31 (9,9%) el esquema terapéutico FEC (5FU+ EPIDRIAMICINA+CICLOFOSFAMIDA); 1 caso de AC (ADRIAMICINA+CICLOFOSFAMIDA) (0,3% ) y 7 casos de TAC (TAXOTERE+ADRIAMICINA+CICLOFOSFAMIDA) y 1 caso de VINORELBINA/ADRIAMICINA.

En el grupo de tumores diagnosticados por el cribado, tan sólo 1 caso ha recibido quimioterapia en neoadyuvancia ( el esquema terapéutico FEC).

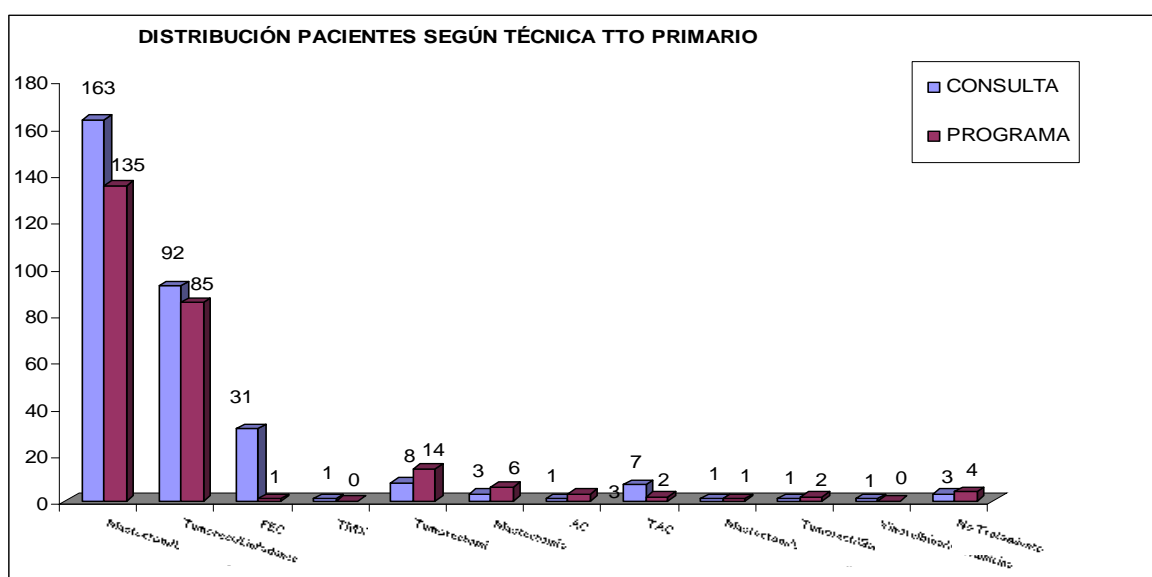
Es en este esquema de quimioterapia donde sólo se ha encontrado diferencia significativa con  $p=0,000$  en el mayor porcentaje de pacientes que lo han recibido 12,8% de los tumores

en consulta frente al 0,4% de los tumores del programa. (El tamaño del efecto es de 0,239: leve).

En cuanto a hormonoterapia en neoadyuvancia, sólo hay un caso en una paciente diagnosticada en consulta usando tamoxifeno.

Tres pacientes diagnosticadas en consulta no recibieron tratamiento primario en nuestra unidad, frente a 4 de las pacientes del cribado.

**Gráfico 26: Distribución pacientes según técnica de tratamiento primario**



### **7.3 Tratamiento adyuvante:**

El tratamiento adyuvante más empleado en las dos series fue la hormonoterapia ( 16,7% en consulta vs 22,9% en las pacientes del programa), esta diferencia es estadísticamente significativa, le sigue el esquema terapéutico RDT/hormonoterapia (13,1% en consulta vs 19,4% del cribado), también esta diferencia es significativa para  $p=0,000$ .

En cuanto al esquema terapéutico "sólo quimioterapia" al comparar las dos muestras no hay diferencia significativa 13,1% son las pacientes que han recibido sólo quimioterapia en consulta frente el 11,1% de las pacientes que recibieron QMT solo diagnosticadas mediante el programa.

Como conclusión: el 50,3% de las pacientes diagnosticadas por el dispositivo asistencial habitual recibieron quimioterapia dentro del esquema terapéutico, frente al 30,1 % de las pacientes

diagnosticadas por el programa de cribado (ver tabla 31), existiendo diferencia estadísticamente significativa =0,000).

**Tabla 31: Distribución de pacientes que reciben QMT en adyuvancia según procedencia**

Esquema adyuvante incluye QMT	PROGRAMA	CONSULTA	P
SI	50,3%	30,1%	0,000
NO	49,7%	69,9%	

El esquema terapéutico cirugía más radioterapia se da en 1,9 % de los tumores de consulta (6 pacientes) y no lo reciben ninguno de los tumores del cribado, junto a la cirugía radical que se utiliza en 11 pacientes de consulta (3,5%) frente a ningún paciente del cribado, ambas diferencias son significativa para  $p=0,000$ , con un tamaño de efecto moderado (0,245). En el resto de tratamientos complementarios no se ha encontrada diferencias significativas.(tabla 32)

**Tabla 32: Distribución de las pacientes según tratamiento adyuvante**

	CONSULTA	PROGRAMA	P
RDT/Quimio/hormono	34 (10,9%)	29 (11,5%)	
RDT/Quimio	38 (12,2%)	15 (5,9%)	0,000
RDT/hormono	41 (13,1%)	49 (19,4%)	0,000
RDT	14 (4,5%)	13 (5,1%)	
Quimio/hormono	33 (10,6%)	28 (11,1%)	
Quimioterapia	41 (13,1%)	28 (11,1%)	
Hormonoterapia	52 (16,7%)	58(22,9)	0,000
Cir/RDT/hormono	3 (1%)	2 (0,8%)	
Cir/RDT	6 (1,9%)	0	0,000
Cir/RDT/Quimio	7 (2,2%)	3 (1,2%)	
Cirugía radical	11 (3,5%)	0	0,000
Cirugía paliativa	4 (1,3)	0	
Cir/quimio/hormono	1 (0,3%)	0	
Cir/hormono	4 (1,3%)	1 (0,4%)	
Cir/quimio	3 (1%)	1 (0,4%)	
No Tratamiento	20 (6,4%)	26 (10,3%)	

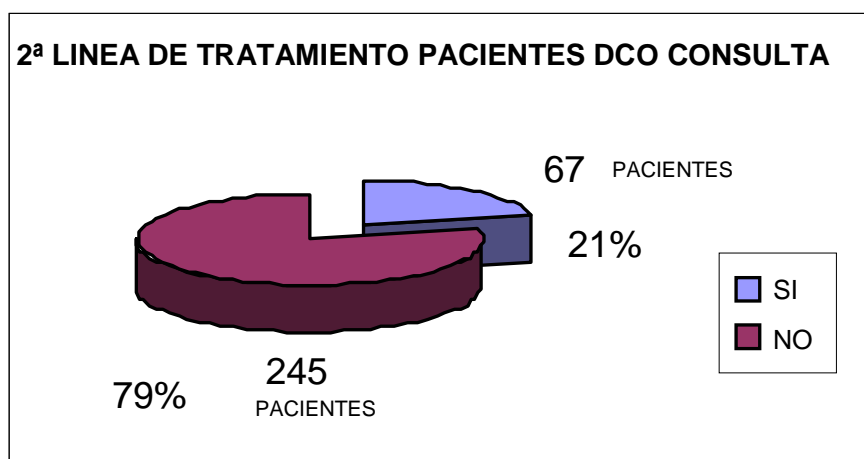
#### 7.4. Segunda línea de tratamiento

El 21% de las pacientes de consulta recibe tratamiento de 2ª línea frente al 6% del programa, esta diferencia es estadísticamente significativo  $p=0,000$ , con tamaño de efecto leve 0,187. Existe un riesgo de 3,18 veces de recibir una segunda línea de tratamiento siendo un tumor que proceda de consulta

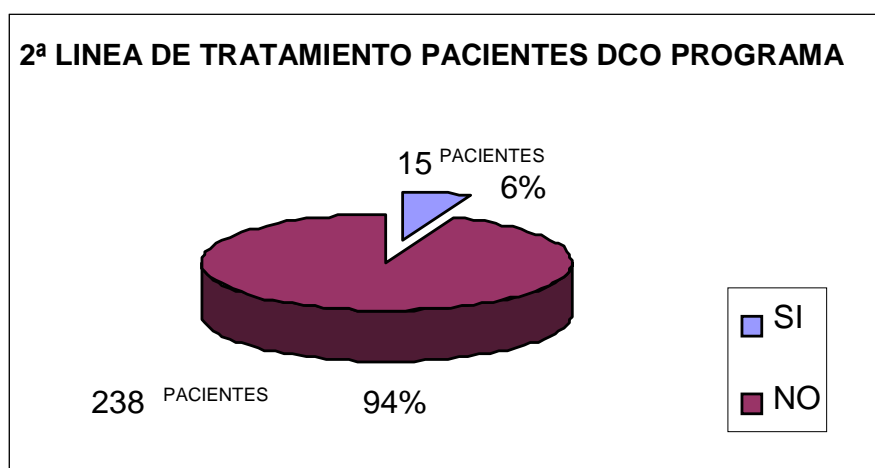
**Tabla 33: Significación estadística al comparar los PORCENTAJES de pacientes que reciben 2ª línea de tratamiento y procedencia**

2ª línea de tratamiento	Consulta	Programa	P
SI	67 (21%)	15 (6%)	0,000
NO	245 (79%)	238 (94%)	

**Gráfico 27: Distribución de las pacientes de consulta según 2ª línea de tratamiento empleado**



**Gráfico 28: Distribución de las pacientes del programa según 2ª línea de tratamiento empleado**



## 7.5 Tercera línea de tratamiento

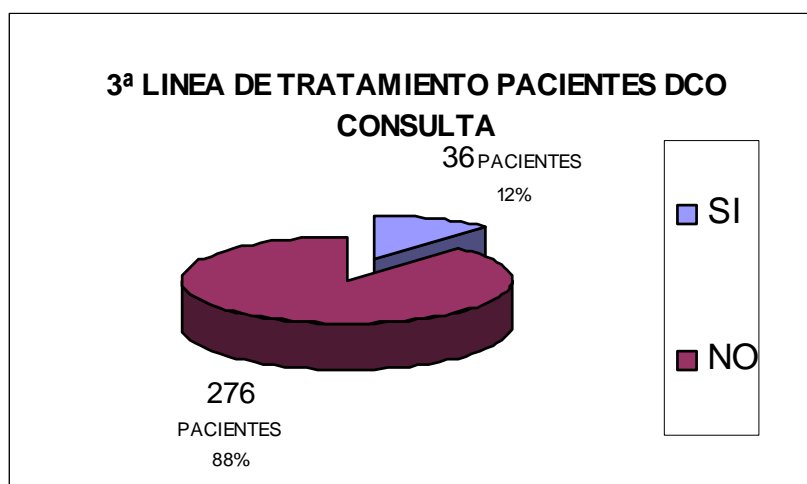
El 12% de las mujeres procedentes del diagnóstico de consulta recibieron 3ª línea de tratamiento frente al 4% de las pacientes diagnosticadas en el programa, este mayor porcentaje en las pacientes de consulta es estadísticamente significativo con  $p=0,001$ , con un tamaño de efecto del 0,147 (leve).

Al calcular la estimación del riesgo; existe un riesgo de 3,5 veces de ser administrado una tercer línea de tratamiento si el tumor es diagnosticado a través de la consulta.

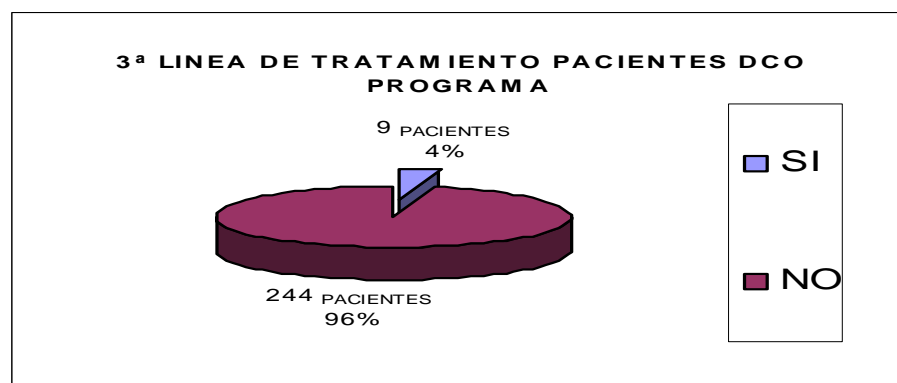
**Tabla 34 : Significación estadística al comparar los PORCENTAJES de pacientes que reciben 3ª línea de tratamiento y procedencia**

3ª línea de tratamiento	Consulta	Programa	P
SI	36 (12%)	9(4%)	0,001
NO	276 (88%)	244(96%)	

**Gráfico 29 Distribución de pacientes de consulta según 3ª línea de tto empleado**



**Gráfico 30: Distribución de pacientes de consulta según 3ª línea:**





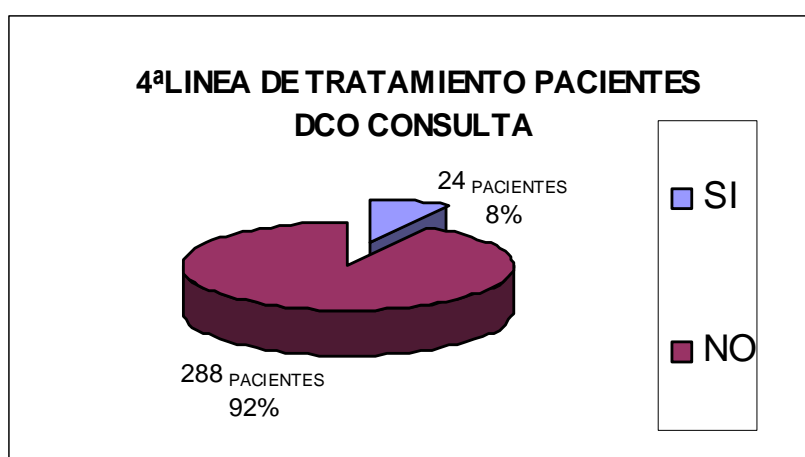
### 7.6 Cuarta línea de tratamiento:

El 8% de las pacientes de consulta recibieron una cuarta línea de tratamiento frente al 1% del programa, existe una diferencia significativa para  $p = 0,001$ ; con un riesgo 6,9 veces mayor de recibir tratamiento de 4ª línea si el tumor se ha diagnosticado a través de la consulta. El tamaño del efecto es leve 0,152.

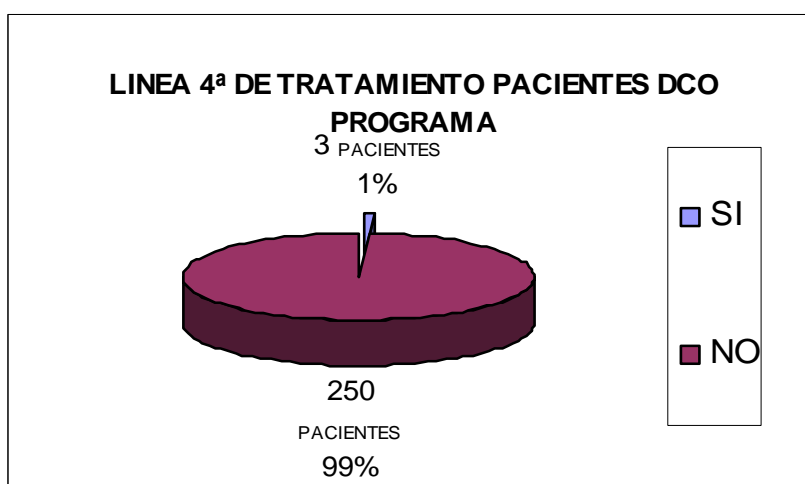
**Tabla 35:** Significación estadística al comparar los porcentajes de pacientes que reciben 4ª línea de tratamiento y procedencia

4ª línea de tratamiento	Consulta	Programa	P
SI	24 (8%)	3(1%)	0,001
NO	288 (92%)	250(99%)	

**Gráfico 31** Distribución de pacientes de consulta según 4ª línea de tto empleado



**Gráfico 32** Distribución pacientes del programa, con 4ª línea de tto empleado



## 8. EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LAS PACIENTES:

El 66,3% de las pacientes procedentes de la consulta están en remisión clínica, frente al 85% de las pacientes del cribado existiendo una diferencia estadísticamente significativa para  $p=0,000$ . El 6,8% de las mujeres de consulta se encuentran en progresión (recidiva loco-regional, metástasis a distancia), frente al 7,5% del programa, sin existir diferencia significativa

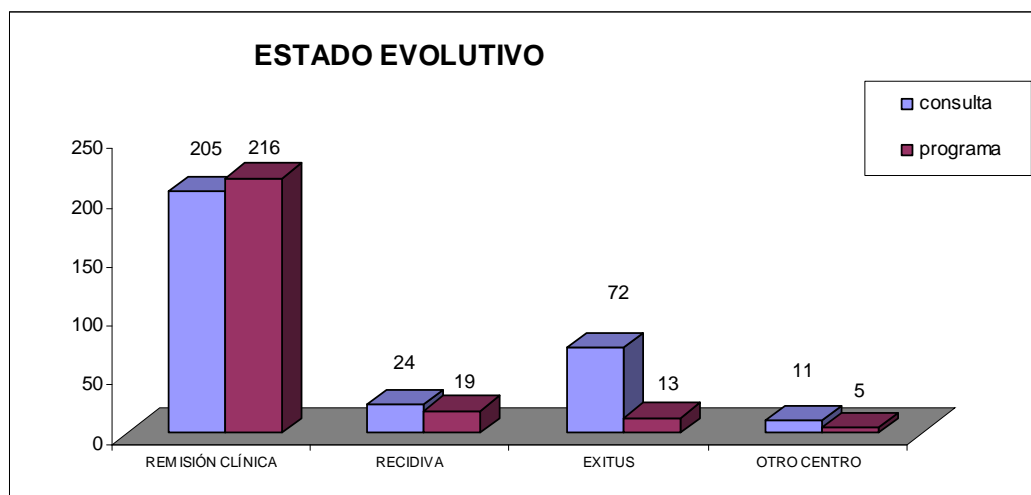
El 23% (72 mujeres) de las mujeres de consulta han fallecido a lo largo de estos 16 años, frente al 5,5% (14 mujeres) de las mujeres diagnosticadas por el cribado, existiendo una diferencia significativa para  $p= 0,000$ , con un tamaño del efecto de 0,253 (leve-moderado).

**Tabla 36: Significación estadística al comparar los PORCENTAJES de pacientes según evolución y procedencia**

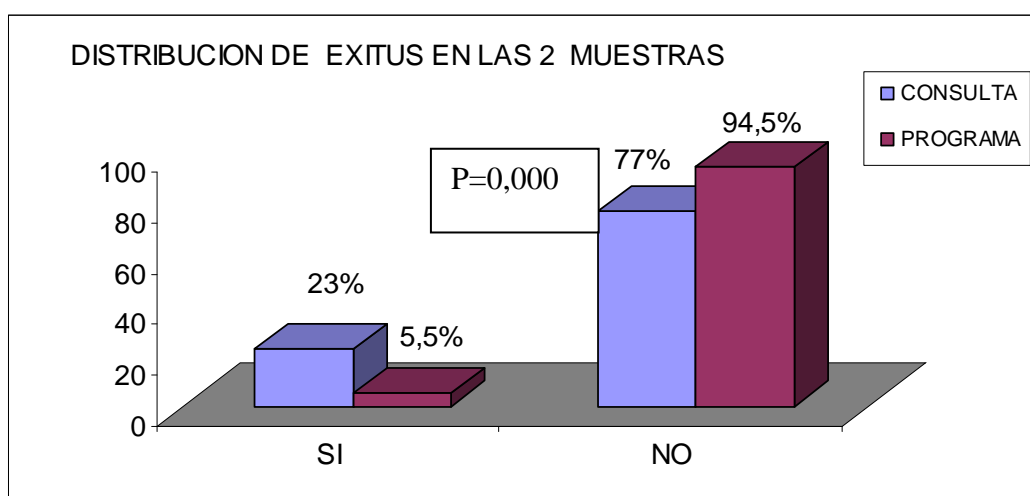
	CONSULTA	PROGRAMA	P
REMISIÓN CLÍNICA	205 (65,7%)	216 (85%)	0,000
PROGRESION	24 (7,7%)	19(7,5%)	
ÉXITUS	72 (23%)	13 (5,1%)	0,000
OTRO CENTRO	11 (3,5%)	5(2%)	

Si se analiza a través de una tabla de contingencia con chi cuadrado, los éxitus y los no éxitus (eliminado las perdidas), se observa que existe un riesgo 5,47 veces mayor de éxitus si el tumor ha sido diagnosticado en consulta, existiendo una diferencia significativa para  $p=0,000$ , con tamaño de efecto leve 0,250.

**Gráfico 33: Distribución de las pacientes según estado evolutivo**



**Gráfico 34: Distribución de las pacientes según éxitus**



## 9. MOTIVO DEL ÉXITUS

De las 72 éxitus de consulta 65 (90,2%) fueron por el tumor de mama, el resto por otras causas. El 71% (10 de las mujeres del cribado ) fallecieron por el tumor de mama, esta diferencia es significativa para  $p=0,000$ . El tamaño del efecto es leve-moderado 0,243

Calculando la estimación del riesgo, existe un riesgo mayor de 3,71 que la muerte sea por el tumor de mama si el diagnóstico fue por consulta.

**Tabla 37: Significación estadística al comparar los porcentajes de pacientes según motivo del éxitus y procedencia**

	CONSULTA	PROGRAMA	p
TUMOR DE MAMA	65	9	0,000
OTROS	7	4	

## 10. ANALISIS DE LOS ÉXITUS de causa tumor de mama, en pacientes diagnosticados en el programa:

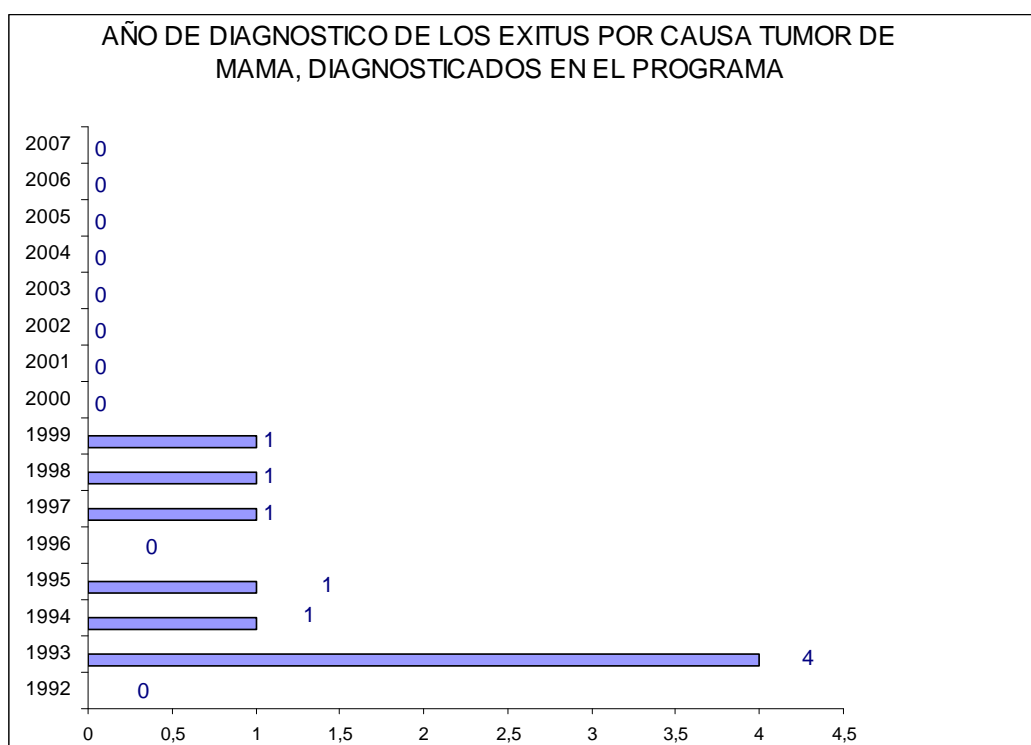
De un total de 13 éxitus en las pacientes diagnosticadas en el programa; 4 fallecieron por otra causa y no por el cáncer de mama.

Esta es la distribución según el año de diagnóstico, estadio al diagnóstico, mamografías realizadas previamente y el año de fallecimiento:

**Tabla 38: Análisis de los éxitos por tumor de mama en pacientes del cribado**

AÑO DEL DIAGNÓSTICO	EDAD AL DIAGNÓSTICO	NUMERO MAMOGRAFIAS REALIZADAS	ESTADIO DEL TUMOR
1993	65	Primera vez que acude al cribado	T2N1M0
1993	49	Primera vez que acude al cribado	T2N1M0
1993	55	Primera vez que acude al cribado	T2NxM0
1993	61	Primera vez que acude al cribado	T2NxM0
1994	48	1993->mamo sospechosa, repetir 1994-> mamo (+)	T3N3M0
1995	64	1993->mamo sospechosa, repetir 1994-> mamo sospechosa 1995->mamo (+)	T2NXMO
1996			
1997	56	1994->mamo sospechosa repetir 1995->mamo sospechosa repetir 1997->mamo (+)	T2NXM0
1998	51	1996->mamo(-) 1998-> mamo(+)	T2N1M0
1999	65	1993->mamo(-) 1994-> mamo sospechosa repetir No acude 1999-> mamo(+)	T1N1MO

**Gráfico 35 : Distribución en el tiempo de los éxitos por cáncer de mama en las pacientes diagnosticadas por el cribado**



## 11. ANALISIS MULTIVARIANTE (REGRESIÓN LOGÍSTICA)

Como resultado de la regresión logística, analizando aquellas variables estadísticamente significativas, que se han encontrado al comparar las dos muestras (pacientes procedentes de dispositivo asistencial habitual vs pacientes diagnosticadas por el cribado); se han encontrado un grupo de variables con mayor poder de discriminación

*Tabla 39: Resultado de regresión logística :*

Variable	OR	IC 95%	P
Grado 1	1,56	0,84-3	0,015
Estadio I	0,56	0,35-0,87	0,01
Estadio II*	0,21	0,11-0,40	0,000
4ª línea de tratamiento	3,5	0,978-12,87	0,054

Las mujeres procedentes de cribado presentan tumores de mejor comportamiento biológico ya que el porcentaje de grado 1 (bien diferenciado) es mayor (OR=1,56, p=0,015).

Estos tumores se diagnostican en estadios más iniciales que las pacientes de consulta, así el porcentaje de estadio I será mayor en el cribado OR 0,56 para p= 0,01; y el porcentaje de tumores en estadio II será mayor en consulta (OR 0,21 con p= 0,000).

Es mayor el número de pacientes que reciben 2,3,4 línea de tratamiento diagnosticados en consulta, pero al realizar el análisis multivariante, es la cuarta línea de tratamiento que consigue OR 3,5, con  $p < 0,05$ ; esto se traduce que la probabilidad de necesitar cuarta línea de tratamiento es 3,5 veces mayor si el tumor se ha diagnosticado en consulta

## **B. ANALISIS DESCRIPTIVO UNIVARIANTE** **POR GRUPOS DE EDAD**

### **1. GRUPO DE EDAD DE 45-49 AÑOS ( 72 consulta vs 42 cribado)**

#### **1.1. TIPO HISTOLÓGICO:**

Del grupo de edad 45-49 años, 72 pacientes fueron diagnosticados en el período de tiempo (1992-2007) a través del dispositivo asistencial habitual (urgencias, consulta, médico de atención primaria...), y 41 pacientes a través del cribado.

Se ha encontrado diferencia significativa para  $p=0,015$ , con tamaño de efecto moderado 0,336, en dos tipos histológicos:

- Mayor porcentaje de carcinoma ductal infiltrante (76,3%) en tumores de consulta frente al 51,2% en consulta
- Dos tipos de tumores medulares que se han encontrado en tumores procedentes del programa frente a la ausencia de este tipo de tumor medular en las pacientes diagnosticadas en consulta

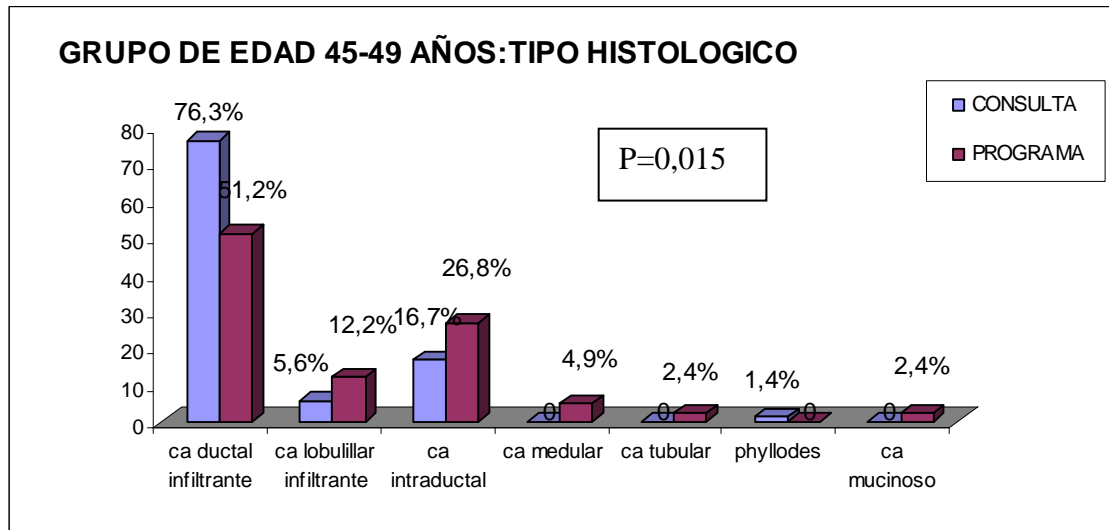
El porcentaje de carcinoma intraductal aparece con mayor frecuencia en este rango de edad, en las pacientes procedentes del cribado (26,8%)

El resto de tipos histológico se exponen en la siguientes tabla 40:

***Tabla 40: Significación estadística al comparar porcentajes de tipos histológicos según procedencia; rango de edad 45-49***

TIPO HISTOLÓGICO	CONSULTA	PROGRAMA	P
ca ductal infiltrante	55 (76,3%)	21 (51,2%)	0,015
ca lobulillar infiltrant	4 (5,6%)	5 (12,2%)	
ca intraductal	12 (16,7%)	11(26,8%)	
ca medular	0	2 (4,9%)	0,015
ca tubular	0	1(2,4%)	
phyllodes	1(1,4%)	0	
ca mucinoso	0	1(2,4%)	

**Gráfico 36: Distribución de tipo histológico según procedencia; rango de edad 45-49**



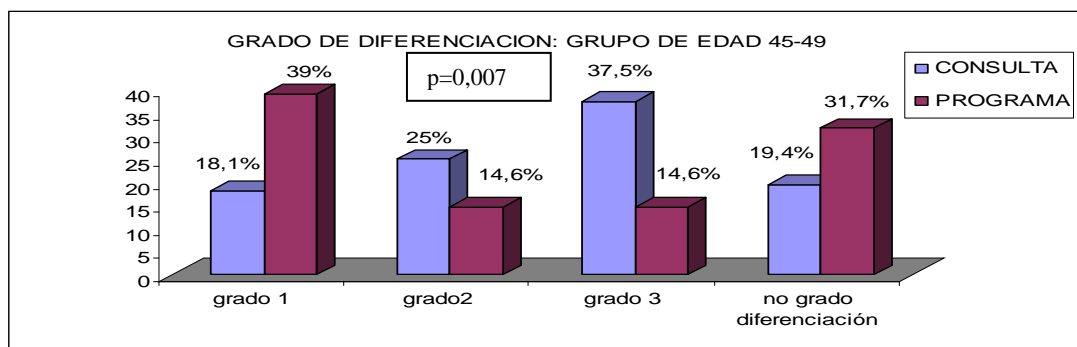
## 1.2. GRADO DE DIFERENCIACIÓN

El 39% de los tumores del programa son G1, frente al 18,1% de los tumores de consulta, existiendo una diferencia significativa para  $p=0,007$ , al igual que en el mayor porcentaje de tumores G3 (37,5%) de consulta vs 14,6% de tumores G3 del programa. El tamaño de efecto es moderado 0,311

**Tabla 41: Significación estadística al comparar porcentajes según grado de diferenciación ; rango de edad 45-49**

Grado diferenciación	CONSULTA	PROGRAMA	P
grado 1	13(18,1%)	16(39%)	0,007
grado2	18(25%)	6(14,6%)	
grado 3	27(37,5%)	6(14,6%)	0,007
no grado diferenciación	14(19,4%)	13(31,7%)	

**Gráfico 37: Distribución según el grado de diferenciación tumoral, rango 45-49**



### 1.3. INMUNOHISTOQUIMICA:

#### 1.3.1 Receptores hormonales:

De los tumores diagnosticados en consulta entre los 45-49 años, el 79,2% (57 pacientes) eran hormonodependientes frente al 82,9% (34 pacientes) de los tumores diagnosticados por el programa en este mismo rango de edad, sin existir diferencia estadísticamente significativa al comparar las dos muestras

#### 1.3.2. Receptores de estrógenos:

De las 72 pacientes diagnosticadas entre los 45-49 años a través de las consulta, el 43,1% eran receptores estrógenos negativos, el mismo porcentaje que las pacientes diagnosticadas por el cribado, sin existir diferencia significativa.

#### 1.3.3. Receptores de progesterona:

El 47,2% de las pacientes de 45-49 años diagnosticadas en consulta son receptores de progesterona negativo frente al 36,6% del cribado.

El resto 52,8% de las pacientes de consulta son positivas al receptor de progesterona frente a 46,3% de las pacientes del programa. No se encuentra diferencia significativa al comparar esta variable.



## 1.4.TAMAÑO TUMOR POR GRUPO DE EDAD:45-49

El 16,7% de las pacientes diagnosticadas a través de la consulta entre 45-69 años, con carcinomas in situ, frente al 26,6% de los carcinomas in situ diagnosticadas en este rango de edad a través del programa de screening. La mayor incidencia de tumores en este rango de edad se sitúa en pT1 (tumores  $\leq 2$ cm) en las dos procedencias (consulta / programa) con un porcentaje del 34,7% y 41,5% respectivamente. No se encuentra diferencia estadísticamente significativa al comparar los tamaños tumorales de ambas procedencias

## 1.5 GANGLIOS AFECTOS: GRUPO DE EDAD 45-49

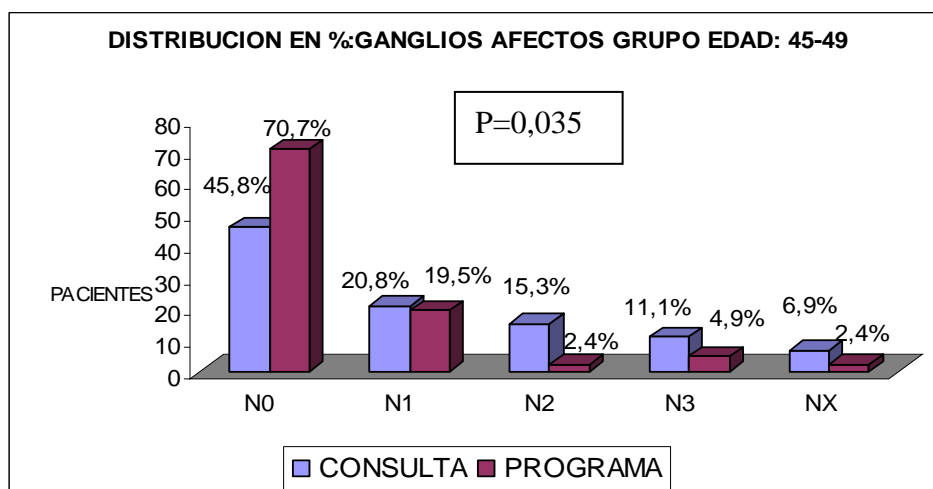
Se ha encontrado diferencia significativa para  $p=0,035$ , con tamaño de efecto moderado 0,274, en:

- Mayor porcentaje de tumores sin afectación ganglionar (70,7%) procedente del cribado; frente al 45,8% de consulta.
- En el mayor numero de tumores N2 procedentes de consulta

**Tabla 42: Significación estadística al comparar porcentajes según grado de diferenciación ; rango de edad 45-49**

GANGLIOS AFECTOS	CONSULTA	PROGRAMA	P
N0	33 (45,8%)	29(70,7%)	0,035
N1	15(20,8%)	8(19,5%)	
N2	11(15,3%)	1(2,4%)	0,035
N3	8(11,1%)	2(4,9%)	
NX	5(6,9%)	1(2,4%)	

**Gráfico 38: Distribución según afectación ganglionar, rango 45-49**



## 1.6 METÁSTASIS: grupo de edad 45-49

El 100% de las pacientes no presentaban metástasis en el momento del diagnóstico a través del cribado, y el 97,2% de las mujeres que se diagnosticó el tumor de mama a través de la consulta tampoco presentó metástasis sin existir diferencia significativa

## 1.7 ESTADIFICACIÓN PATOLÓGICA :grupo edad 45-49

Al comparar el estadio según el rango de edad 45-49 años observamos significación estadística para  $p=0.003$ , con un tamaño de efecto leve 0.177 en:

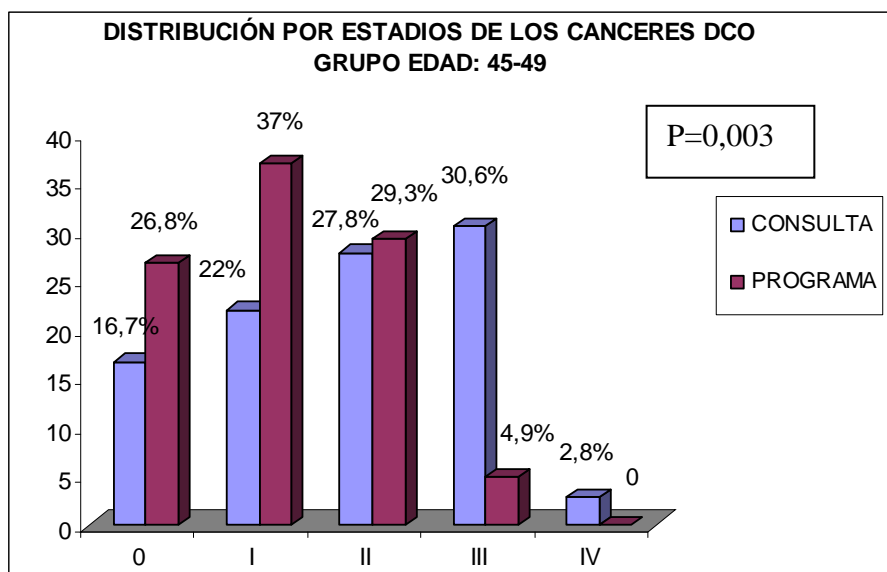
- El mayor porcentaje de estadio I en pacientes del programa 37% frente al 22% de consulta.
- El mayor porcentaje de estadio III en pacientes de consulta 30,6%% vs 4,9% del programa.

En el resto de estadios no se encuentra significación estadística (tabla 43)

**Tabla 43: Significación estadística al comparar porcentajes según estadio ; rango de edad 45-49**

ESTADIO	CONSULTA	PROGRAMA	P
0	12(16,7%)	11(26,8%)	
I	16(22%)	<b>15(37%)</b>	0,003
II	20(27,8%)	12(29%)	
III	<b>22(30,6%)</b>	2(4,9%)	0,003
IV	2(2,8%)	0	

**Gráfico 39: Distribución por estadios, rango de edad 45-49**



## 1.8 TRATAMIENTO PRIMARIO: grupo de edad 45-49

En ambos grupos es la cirugía radical el tratamiento primario más utilizado (mastectomía + linfadenectomía axilar); 45,8% en la serie de pacientes diagnosticadas por consulta frente al 56,1% de las pacientes diagnosticadas por el programa. Así mismo, el 38,9% y el 43,9% recibieron cirugía conservadora en las pacientes diagnosticadas a través de consulta y cribado respectivamente. En todos estos esquemas terapéuticos al comparar según procedencia no se encontró diferencia estadísticamente significativa

Ninguna paciente del cribado recibe neoadyuvancia frente a 9 pacientes (12,5%) que si lo recibieron de los tumores que se diagnosticaron por consulta, en esta comparación se ha encontrado diferencia estadísticamente significativa para  $p=0,012$ , con un tamaño de efecto de 0,241 leve-moderado.

**Tabla 44: Significación estadística al comparar porcentajes según esquema terapéutico de tratamiento primario ; rango de edad 45-49**

	CONSULTA	PROGRAMA	P
CIR RADICAL	33 (45,8%)	23 (56,1%)	NS
CIR CONSERVA	28 (38,9%)	18 (43,9%)	
QUIMIO	9(12,5%)	0	0,012
CIR PALIATIVA	0	0	
HORMONOT.	0	0	
NO TRATAMIENTO	2 (2,8%)	0	

## 1.9. TRATAMIENTO ADYUVANTE:

El esquema de tratamiento adyuvante que más se utiliza en el grupo de consulta es radioterapia/ quimioterapia/hormonoterapia (15,3%); sin embargo el más usado en el grupo diagnosticado por el cribado un 26,8% es radioterapia seguido de hormonoterapia. No se encuentra diferencia significativa en ningún esquema de tratamiento adyuvante

Un 55,6% de las pacientes de consulta han recibido quimioterapia dentro de su esquema terapéutico frente al 39,1% de las pacientes diagnosticadas por el cribado, no encontrándose diferencia significativa

**Tabla 45: Distribución de pacientes que reciben QMT en adyuvancia según rango de edad 45-49**

Esquema adyuvante incluye QMT	PROGRAMA	CONSULTA	P
SI	55,6%	39,1%	NS
NO	44,4%	60,9%	

**Tabla 46: Significación estadística al comparar porcentajes según esquema terapéutico de tratamiento adyuvante; rango de edad 45-49**

	CONSULTA	PROGRAMA	P
RDT/Quimio/hormono	11 (15,3%)	3(7,3%)	NS
RDT/Quimio	10 (13,9%)	4(9,8%)	NS
RDT/hormono	10 (13,9%)	11(26,8%)	NS
RDT	2(2,8%)	1(2,4%)	NS
Quimio/hormono	8(11,1%)	5(12,2%)	NS
Quimioterapia	9(12,5%)	4(9,8%)	NS
Hormonoterapia	7(9,7%)	8(19,5%)	NS
Cir/RDT/hormono	1(1,4%)	0	NS
Cir/RDT	1(1,4%)	0	NS
Cir/RDT/Quimio	1(1,4%)	0	NS
Cirugía radical	4(5,6)	0	NS
Cirugía paliativa	0	0	NS
Cir/quimio/hormono	0	0	NS
Cir/hormono	2(2,8%)	0	NS
Cir/quimio	1(1,4%)	0	NS
No Tratamiento	5(6,9)	5(12,2%)	NS

NS: NO SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA

## 1.10. TRATAMIENTO 2ª LÍNEA

El 20,8% de las 72 pacientes diagnosticadas en consulta en este grupo de edad reciben tratamiento 2ª línea, frente al 4,9% de las pacientes diagnosticadas por el cribado, sin existir diferencia significativa

## 1.11. TRATAMIENTO 3ª LÍNEA

El 13,9 % de los pacientes diagnosticados en consulta recibieron tratamiento en 3ª línea frente al 4,9% de las pacientes del programa, sin existir diferencia significativa

## 1.12. TRATAMIENTO 4 LÍNEA:

Ninguna paciente diagnosticada por el programa recibió 4 línea de tratamiento , frente al 11,1% de las pacientes de consulta que lo recibieron, no se encuentra diferencia significativa.

## 1.13 EVOLUCIÓN CLÍNICA: EDAD 45-49

El 72,2% de las pacientes de consulta en este rango de edad se encuentran en remisión clínica, frente al 80,5%. Han recidivado 14,6% de las pacientes del programa, y ha habido 2 éxitos, frente al 6,9% de las pacientes de consulta que ha progresado el tumor, y a 13 éxitos (18,1%) de las 72 pacientes procedentes de consulta, sin encontrarse diferencia significativa.

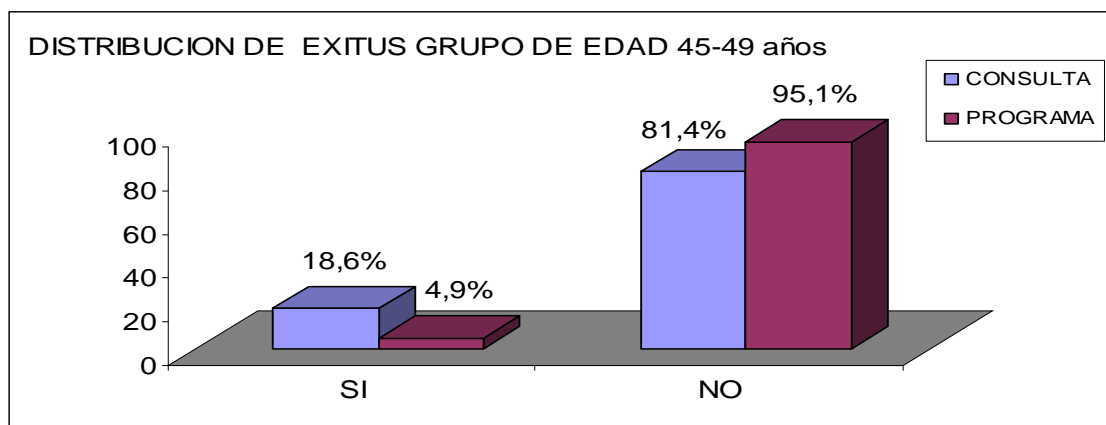
**Tabla 47: Significación estadística al comparar porcentajes según estado evolutivo ; rango de edad 45-49**

	CONSULTA	PROGRAMA	P
REMISIÓN CLÍNICA	52(72,2%)	33(80,5%)	NS
RECIDIVA	5(6,9%)	6(14,6%)	
ÉXITOS	13(18,1%)	2(4,9%)	
OTRO CENTRO	2(2,8%)	0	

*Si se analiza a través de una tabla de contingencia con chi cuadrado, los éxitos y los no éxitos (eliminado las pérdidas), se*

*observa que existe un riesgo 4,4 veces mayor de éxitus si el tumor ha sido diagnosticado en consulta, sin encontrarse diferencia significativa al comparar el porcentaje de éxitus entre las 2 muestras*

**Gráfico 40: Distribución de éxitus, rango de edad 45-49:**



## 1.14 MOTIVO DEL ÉXITUS

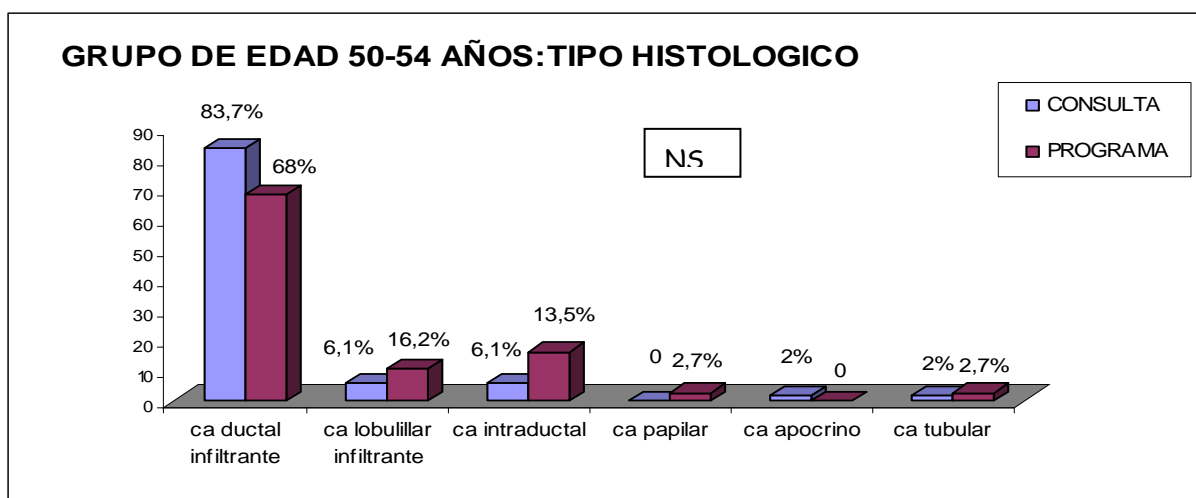
Las 13 pacientes de consulta en este grupo de edad que fallecieron fue a causa del tumor de mama, al igual que las 2 únicos éxitus del programa.

## 2. GRUPO DE EDAD 50-54 AÑOS (49 pacientes de consulta vs 37 del cribado)

### 2.1. TIPO HISTOLÓGICO

El tipo histológico más frecuente en este grupo de edad en las pacientes de consulta y programa corresponde al carcinoma ductal infiltrante, 83,7% y 70,3% respectivamente. El 13,5% de los tumores del cribado son carcinomas in situ frente al 6,1%. No se encuentra diferencia significativa al comparar los distintos tipos histológicos. El resto se expone en la siguiente gráfica: 41

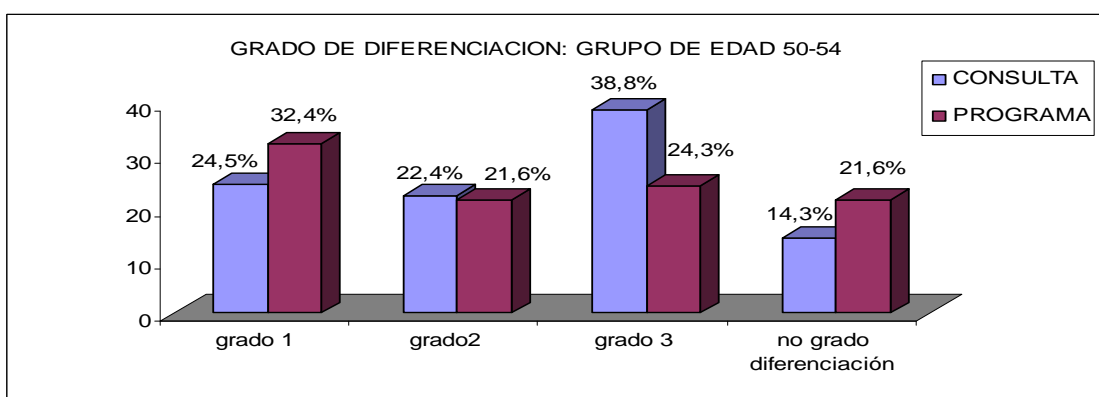
**Gráfico 41: Distribución según tipo histológico, rango de edad 45-49**



## 2.2. GRADO DE DIFERENCIACION

Al comparar el grado de diferenciación en ambas muestras, en este grupo de edad no se observa diferencia significativa, El porcentaje mayor de tumores del programa, son G1 (32,4%); y de los tumores de consulta es el G3 el de mayor porcentaje (38,8%)

**Gráfico 42: Distribución según grado de diferenciación, rango de edad 50-54**



## 2.3 INMUNOHISTOQUÍMICA:

### 2.3.1. RECEPTORES HORMONALES

De las 39 pacientes de consulta el 79,6% son hormonodependientes semejante al 78,4% que lo componen 29 pacientes diagnosticadas a

través del programa de cribado en este rango de edad. No existe diferencia significativa

### 2.3.2 RECEPTORES DE ESTROGENOS:

El 59,2% de los 49 tumores diagnosticadas en consulta son estrogénicas, frente al 62,2% de los tumores diagnosticado por el cribado, no existe diferencia significativa

### 2.2.3 RECEPTORES DE PROGESTERONA:

El 53,1 % son progesterona dependiente de los tumores diagnosticados en consulta frente al 51,4% de los tumores del programa de screening, al comparar estos porcentajes no existe diferencia significativa

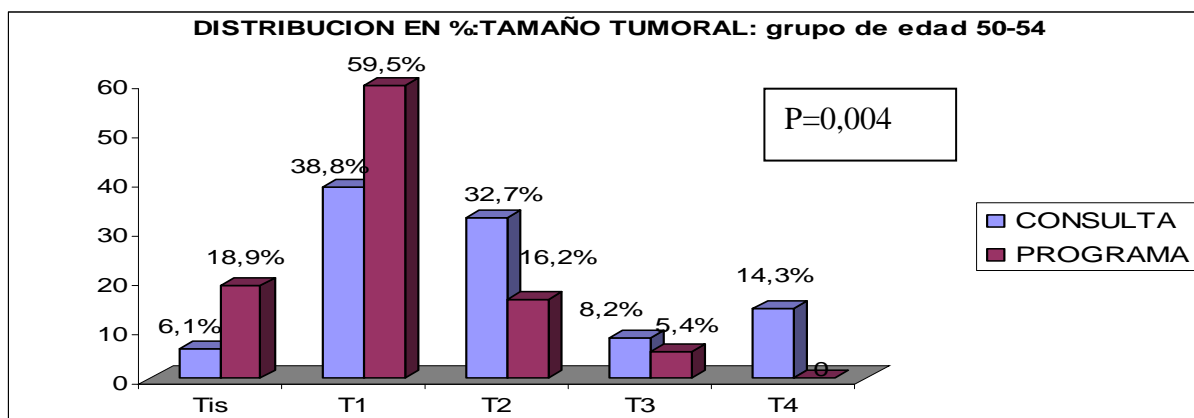
## 2.4. TAMAÑO TUMOR POR GRUPO DE EDAD 50-54

Al comparar el tamaño tumoral según el rango de edad 50-54 años observamos significación estadística para  $p=0,004$ , con un tamaño de efecto moderado 0,358 en:

- El mayor porcentaje de tumores no palpables (T0) en pacientes del programa (18,9) frente al 6,1% de consulta, y en tumores menores de 2cm (T1), 60% en el programa, frente 39% de consulta
- Los tumores mayores de 2cm (T2) presentan mayor porcentaje en consulta (32%) frente al 16% del programa, al igual que los tumores T4 que aparece en un 14% en consulta frente a ningún tumor T4 del cribado.

En el resto de tamaños no se encuentra diferencia estadística (Gráfico 43)

**Gráfico 43: Distribución según tamaño tumoral, rango de edad 50-54**





## 2.5. GANGLIOS AFECTOS por grupo de edad 50-54

El 49% de los tumores diagnosticados en consulta no presentan ganglios afectados, frente al 64,9% de los tumores del programa, esta diferencia en los porcentajes no es significativa. Lo mismo ocurre al comparar el resto de los N1, N2, N3, NX.

## 2.6 METÁSTASIS grupo de edad 50-54 años

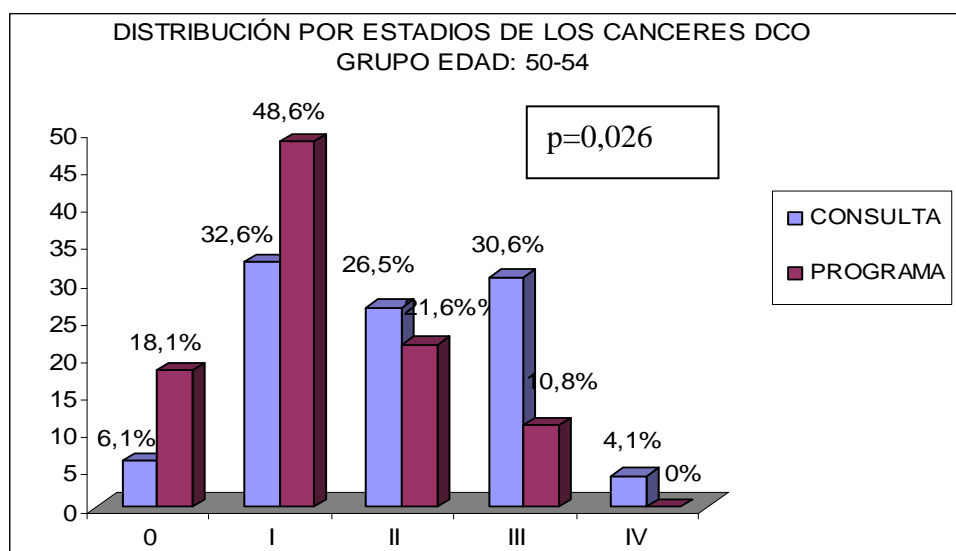
El 95,9% y el 100% no presentaban metástasis en el momento del diagnóstico de los tumores de consulta y cribado respectivamente, no existe diferencia significativa

## 2.7. ESTADIO PATOLÓGICO: grupo de edad 50-54

El estadio patológico más frecuente (un 48,6%) es el estadio I en los tumores diagnosticados por el cribado frente al 30,6% de los tumores de consulta, no encontrándose diferencia significativa, tampoco existe diferencia al comparar el estadio II 26,5% de consulta vs 21,6 % del cribado. Alcanzan la significación estadística:

- El estadio III aparece en el 30,6% de tumores de consulta y en el 10,8% de tumores del programa, esta diferencia en porcentajes es significativa para  $p=0,026$
- El 18,1% tumores de cribado están en estadio 0 frente al 6,1% de tumores diagnosticados en consulta existiendo diferencia significativa para  $p= 0,026$ . El tamaño de efecto es moderado 0,342

**Gráfico 44: Distribución según estadios, rango de edad 50-54**



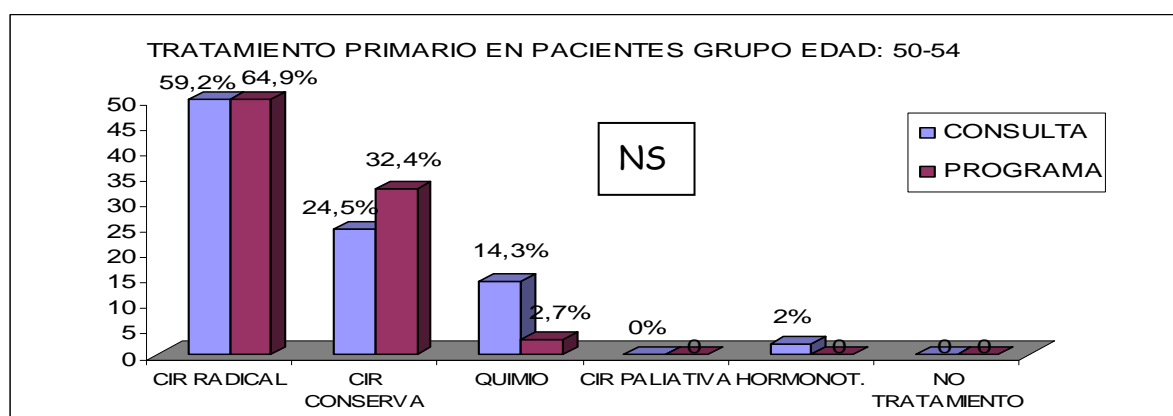
## 2.8. TRATAMIENTO PRIMARIO: edad 50-54

Al 64,9% de las mujeres del programa se les realizó mastectomía más linfadenectomía axilar frente al 59,2% de las mujeres procedentes de consulta. En ambas muestras se observa que es la cirugía radical el tratamiento más utilizado,

Es algo mayor el porcentaje de pacientes con cirugía conservadora 32,4% en las pacientes diagnosticadas por el cribado, vs el 24,5 % de las mujeres de consulta.

Recibieron quimioterapia neoadyuvante 7 pacientes de consulta (14,3%) y tan sólo 1 paciente del cribado (2,7%) Al comparar las distintas técnicas en ambos grupos no se ha encontrado diferencia significativa.

**Gráfico 45: Distribución según tamaño tumoral, rango de edad 50-54**



## 2.9. TRATAMIENTO ADYUVANTE: grupo 50-54 años

El esquema terapéutico que más se utiliza en las pacientes de consulta es RDT + hormonoterapia (14,3%) y es la hormonoterapia (49,7%) la terapia adyuvante más utilizada en los tumores diagnosticados en el cribado. (Tabla 49)

El 44,8% de las pacientes procedentes de consulta han recibido quimioterapia dentro de su esquema terapéutico frente al 45,9% de las mujeres diagnosticadas por el cribado, no se ha encontrado diferencia significativa.

**Tabla 48: Distribución de pacientes que reciben QMT en adyuvancia según rango de edad 50-54**

Esquema adyuvante incluye QMT	PROGRAMA	CONSULTA	P
SI	44,8%	45,9%	NS
NO	55,2	54,1%	

NS: NO SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA

No se ha encontrado diferencia significativa al comparar los esquemas terapéuticos del tratamiento adyuvante en las dos muestras.

**Tabla 49: Significación estadística al comparar porcentajes según tratamiento primario; rango de edad 50-54**

	CONSULTA	PROGRAMA	P
RDT/Quimio/hormono	5(10,2%)	6(16,2%)	NS
RDT/Quimio	3(6,1%)	1(2,7%)	NS
RDT/hormono	7(14,3%)	4(10,8%)	NS
RDT	5(10,2%)	2(5,4%)	NS
Quimio/hormono	6(12,2%)	5(13,5%)	NS
Quimioterapia	5(10,2%)	5(13,5%)	NS
Hormonoterapia	5(10,2%)	11(29,7%)	NS
Cir/RDT/hormono	1(2%)	1(2,7%)	NS
Cir/RDT	2(4,1%)	0	NS
Cir/RDT/Quimio	2(4,1%)	0	NS
Cirugía radical	1(2%)	0	NS
Cirugía paliativa	0	0	NS
Cir/quimio/hormono	0	0	NS
Cir/hormono	0	0	NS
Cir/quimio	1(2%)	0	NS
No Tratamiento	6(12,2%)	2(5,4%)	NS

## **2.10. TRATAMIENTO 2 LÍNEA: grupo de edad 50-54**

El 24,5% de los pacientes procedentes de consulta han recibido tratamiento de 2ª línea, frente al 8,1% de los pacientes diagnosticados por el cribado, sin existir diferencia significativa

## **2.11 TRATAMIENTO 3 LÍNEA: grupo de edad 50-54**

El 8,2% de las pacientes de consulta han recibido tercera línea de quimioterapia, frente al 5,4% de las pacientes procedentes del programa de cribado. No se ha encontrado diferencia significativa para  $p \leq 0,05$ .

## **2.12 TRATAMIENTO 4ª LÍNEA: grupo de edad 50-54**

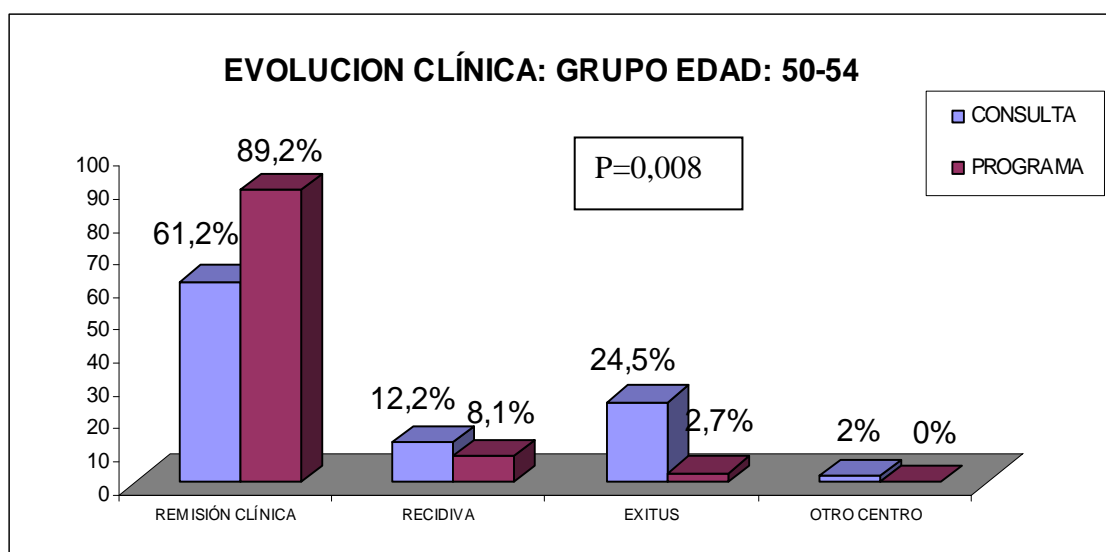
Tan sólo 3 pacientes de consulta han recibido 3ª línea de tratamiento, y 1 paciente del programa también con lo que no existe diferencia significativa.

## **2.13 EVOLUCION CLINICA : grupo de edad 50-54**

El 61,2% de las mujeres de consulta se encuentran en remisión clínica frente al 89,2% de las mujeres del cribado, esta diferencia es significativa para  $p=0,008$ .

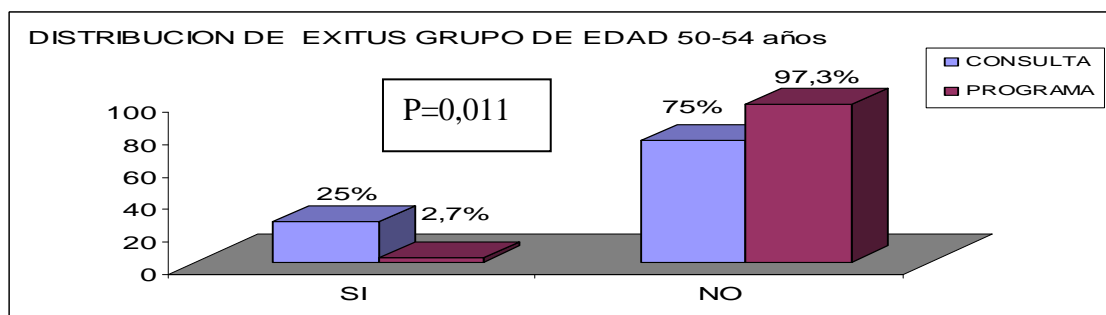
El 24,5% fallecieron ( 12 pacientes) de la consulta frente 2,7% de las diagnosticadas por el cribado (1 paciente ) . Este mayor porcentaje es estadísticamente significativo  
El tamaño del efecto es de 0,340 (moderado)

**Gráfico 46: Distribución según estado evolutivo, edad 50-54:**



*Si se analiza a través de una tabla de contingencia con chi cuadrado, los éxitos y los no éxitos (eliminando las pérdidas), se observa que existe un riesgo 12 veces mayor de éxitos si el tumor ha sido diagnosticado en consulta, existiendo una diferencia significativa para  $p=0,011$ , con tamaño de efecto moderado 0,307*

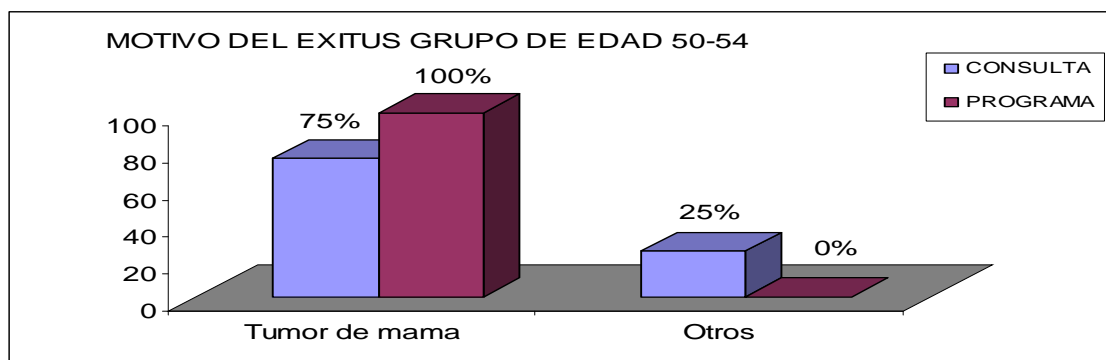
**Gráfico 49: Distribución de éxitos, rango de edad 50-54**



## 2.13 MOTIVO DEL ÉXITUS

De las 12 éxitos de consulta 9 (75%) fueron por el tumor de mama, el resto por otras causas. El 100% (1 de las mujeres del cribado ) fallecieron por el tumor de mama, no se ha encontrado diferencia significativa

**Gráfico 48: Motivo del éxitus, rango de edad 50-54**

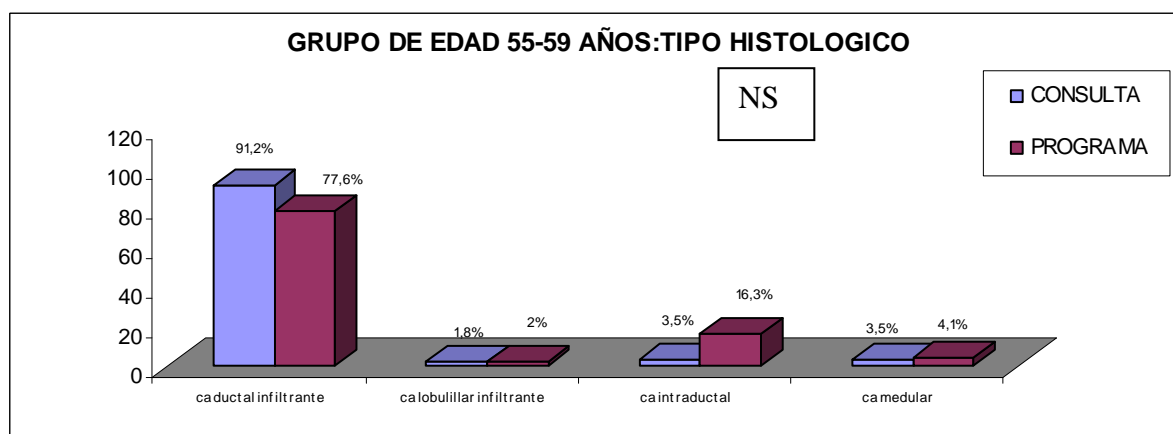


### **3. GRUPO DE EDAD 55-59 AÑOS (57 consulta vs 49 programa)**

#### **3. 1 TIPO HISTOLÓGICO**

Es el tumor carcinoma ductal infiltrante el más frecuente en ambas series, 91,2% en las pacientes de consulta y el 77,6% de los tumores procedentes del programa, el segundo tumor más frecuente es el carcinoma intraductal 3,5% de la consulta y 16,3 % en el programa. No se ha encontrado diferencia significativa al comparar los tipos histológicos en las dos muestras para este grupo de edad 55-59 años.

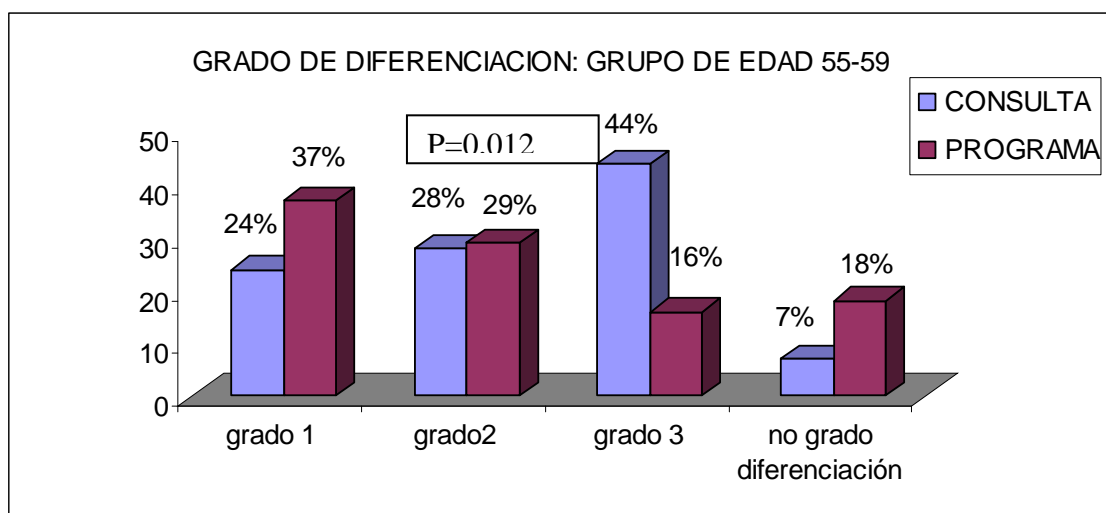
**Gráfico 49: Distribución según tipo histológico, rango de edad 55-59**



### 3.2. GRADO DE DIFERENCIACIÓN

Existe diferencia significativa para  $p=0,012$  en el mayor porcentaje 37% de tumores G1 del cribado frente al 24% de tumores de consulta, así mismo también existe diferencia significativa al comparar el mayor número de tumores G3 del programa 25 (44%) frente a los 8 tumores (16,3%) del programa. El 18,4% de tumores del programa no presentan grado de diferenciación frente al 7% de consulta esta diferencia de porcentajes es significativa para  $p=0,012$ . El tamaño del efecto es moderado de 0,305

*Gráfico 50: Distribución según grado de diferenciación, edad 55-59.*



### 3.3 INMUNOHISTOQUÍMICA: edad 55-59 años

#### 3.3.1 RECEPTORES HORMONALES

El 80,7% de los tumores de consulta son hormonodependiente y el 83,7% de los tumores del programa, no existiendo diferencia significativa

#### 3.3.2. RECEPTORES DE ESTROGENO

El 49,1% de los tumores de consulta son estrogenodependiente frente al 57,1% de los tumores del programa, sin existir diferencia significativa

### 3.3.3. RECEPTORES DE PROGESTERONA

El 63,2% son receptores progesterona negativos en los tumores de consulta frente al 55,1% de los tumores del programa, la diferencia de porcentajes no es significativa.

### 3.4. TAMAÑO TUMORAL: grupo de edad 55-59

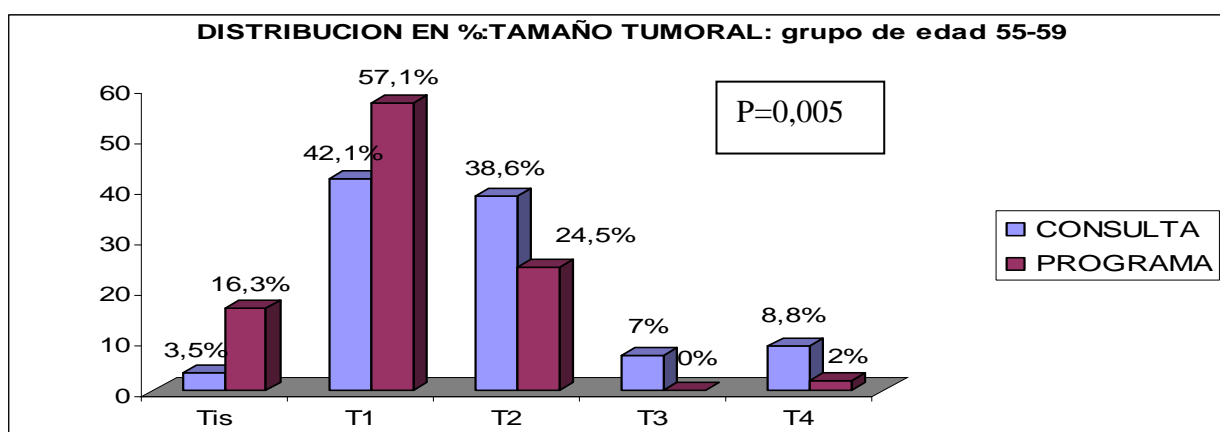
El tamaño tumoral que más se repite es  $\leq 2$ cm (T1), 42,1% de consulta frente al 57,1% del programa, sin encontrarse diferencia significativa.

El siguiente tamaño más frecuente es el T2 (2-5cm), aparece en un 38,6% de los tumores de consulta y 24,5% de tumores del programa, tampoco se encuentra diferencia significativa al comparar ambos porcentajes en T2.

Se encuentra diferencia significativa para  $p=0,005$ ; con tamaño de efecto igual a 0,330 moderado en: (Gráfico 53)

- Los tumores no palpables Tis son más frecuentes en las pacientes diagnosticadas por el programa 16,3% vs 3,5% de consulta.
- Los tumores T3 que sólo aparecen en las pacientes diagnosticadas en consulta

**Gráfico 51: Distribución según tamaño de tumoral, edad 55-59 años**





### **3.5. GANGLIOS AFECTOS: grupo de edad 55-59**

El 42,1% de los tumores de consulta no presentan infiltración en la axila frente al 61,2% de los tumores procedentes del programa, no encontrándose diferencia significativa al comparar todos los p N de las 2 muestras

### **3.6. METÁSTASIS : grupo de edad 55-59**

El 93% de las pacientes de consulta no presentan metástasis en el momento del diagnóstico, frente al 98% de las pacientes del cribado. 4 pacientes de consulta presentaban enfermedad diseminada frente a 1 paciente del programa. No se encuentra diferencia significativa al comparar p M en ambas muestras

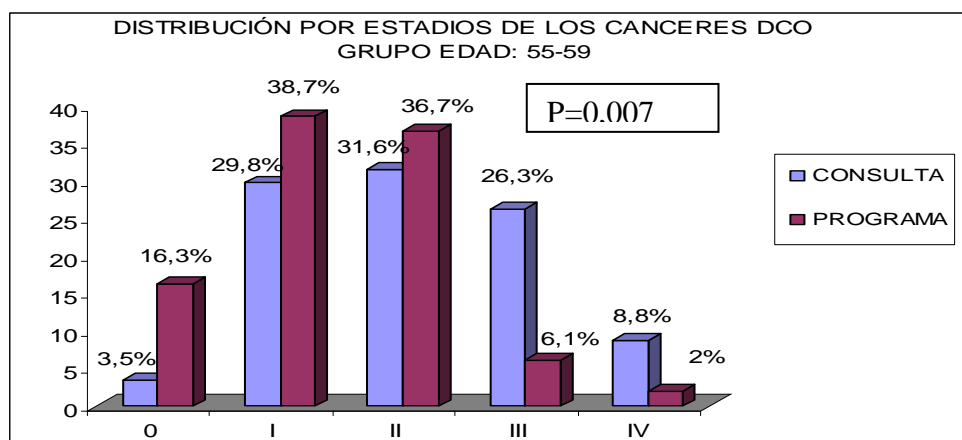
### **3.7. ESTADIO PATOLÓGICO: grupo de edad 55-59**

El estadio II es el más frecuente en ambas muestras en este grupo de edad, 36,7% en pacientes del programa frente 31,6% de consulta, le sigue el estadio I 38,7% del programa frente al 29,8% de consulta. Cinco pacientes de consulta (8,8%) se encuentran en estadio IV, frente a 1 paciente del programa, en ninguna de estos estadios se ha encontrado diferencia estadísticamente significativa al comparar ambas muestras.

Se encuentra diferencia significativa para  $p=0,007$ ; con tamaño de efecto moderado 0,341 en:

- El estadio III aparece en el 26,3% de las pacientes de consulta frente al 6,1% del programa, siendo significativa la diferencia.
- Al estadio 0 pertenece el 16,3% de las pacientes del programa, frente al 3,5% de las pacientes diagnosticadas en consulta, es significativa para  $p=0,007$

**Gráfico 52: Distribución según ESTADIFICACIÓN PATOLÓGICA, edad 55-59 años**

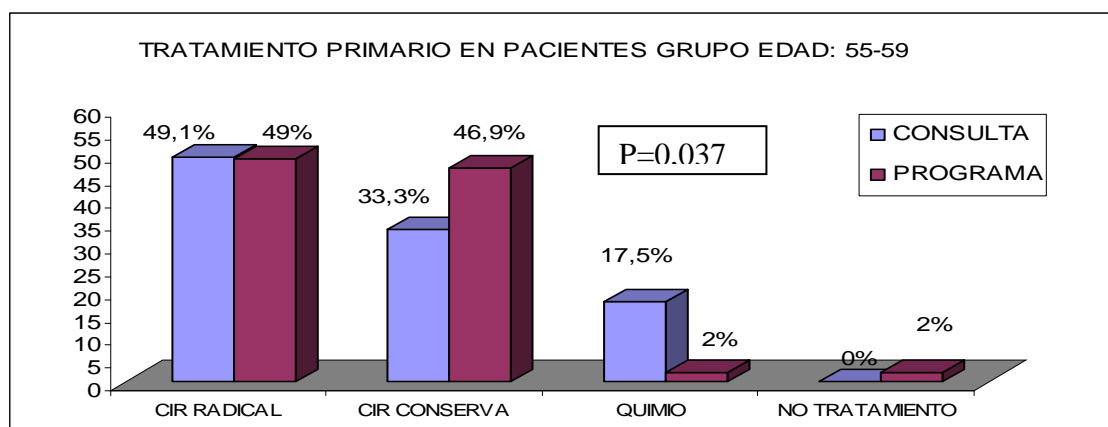


### 3.8. TRATAMIENTO PRIMARIO: edad 55-59

Es la cirugía radical (mastectomía más linfadenectomía axilar) la técnica que más se ha utilizado (49%) en ambas muestras; le sigue la cirugía conservadora (tumorectomía más linfadenectomía axilar) 33,3 % en pacientes procedentes de consulta frente al 46,9% de las pacientes del programa, sin encontrarse diferencia significativa

Diez pacientes de consulta (12,55%) reciben quimioterapia en neoadyuvancia y tan sólo un paciente del programa, al comparar ambos porcentajes existe diferencia significativa para  $p = 0,037$ , con un tamaño de efecto de 0,283 leve-moderado. (Gráfico 55)

**Gráfico 53: Distribución según tratamiento primario, rango 55-59**



### 3.9. TRATAMIENTO ADYUVANTE: edad 55-59

El esquema terapéutico más utilizado en las pacientes del programa en un 21,1% es la radioterapia más quimioterapia; y en las pacientes del programa es la radioterapia seguida de hormonoterapia.

El 47,4% de las pacientes de consulta han recibido QMT en los distintos esquemas de tratamiento frente al 49% de las pacientes del programa sin existir diferencia significativa en esta comparación (Tabla 50)

**Tabla 50: Distribución de pacientes que reciben QMT en adyuvancia según rango de edad 55-54**

Esquema adyuvante incluye QMT	CONSULTA	PROGRAMA	P
SI	47,4% 27 pacientes	49% 24 pacientes	NS
NO	52,6% 30 pacientes	51% 25 pacientes	

**Tabla 51: Significación estadística al comparar porcentajes de tratamiento adyuvante según rango de edad 55-54**

	CONSULTA	PROGRAMA	P
RDT/Quimio/hormono	6(10,5%)	9(18,4%)	
RDT/Quimio	12(21,1%)	3(6,1%)	0,014
RDT/hormono	9(15,8%)	9(18,4%)	
RDT	1(1,8%)	4(8,2%)	
Quimio/hormono	4(7%)	7(14,3%)	
Quimioterapia	5(8,8%)	5(10,2%)	
Hormonoterapia	10(17,5%)	4(8,2%)	
Cir/RDT/hormono	1(1,8%)	0	
Cir/RDT	1(1,8%)	0	
Cir/RDT/Quimio	0	1(2%)	
Cirugía radical	2(3,5%)	0	
Cirugía paliativa	3(5,3%)	0	
Cir/quimio/hormono	0	0	
Cir/hormono	1(1,8%)	0	
Cir/quimio	0	0	
No Tratamiento	2(3,5%)	7(14,3%)	0,014

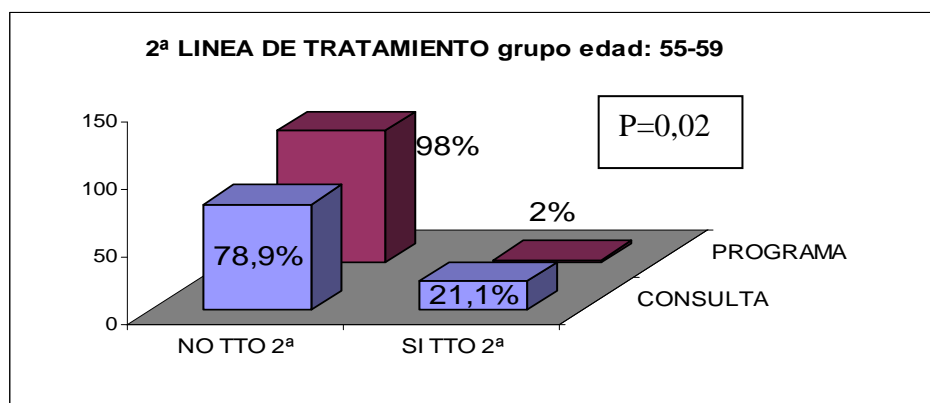
Al analizar los distintos esquemas terapéuticos se ha encontrado diferencia significativa ( $p=0,014$ ) al comparar el mayor porcentaje 21,1% de tumores que recibieron radioterapia más quimioterapia de consulta frente al 6,1% del cribado, así mismo es significativo el mayor porcentaje de pacientes que no recibieron tratamiento complementario del programa (14,3%) frente al 3,5% de consulta

### 3.10 SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO: 55-59 años

El 21,1% han recibido tratamiento de 2ª línea de las pacientes procedentes de consulta frente al 2% (1 paciente) del cribado, esta diferencia es significativa para  $p=0,02$ . El tamaño del efecto es de 0,250 (leve).

Existiendo 6,26 veces más riesgo de recibir tratamiento secundario si el tumor es diagnosticado en consulta, para este grupo de edad. (Gráfico 56).

**Gráfico 54: Distribución de pacientes que reciben tratamiento de 2ª línea, rango de edad 55-59 años**



### 3.11. TERCERA LÍNEA DE TRATAMIENTO: 55-59 años

El 10,5%, 6 pacientes de consulta, han recibido 3ª línea de tratamiento, frente a 1 paciente del cribado, no existe una diferencia significativa .

### 3.12. CUARTA LÍNEA DE TRATAMIENTO: 55-59 años

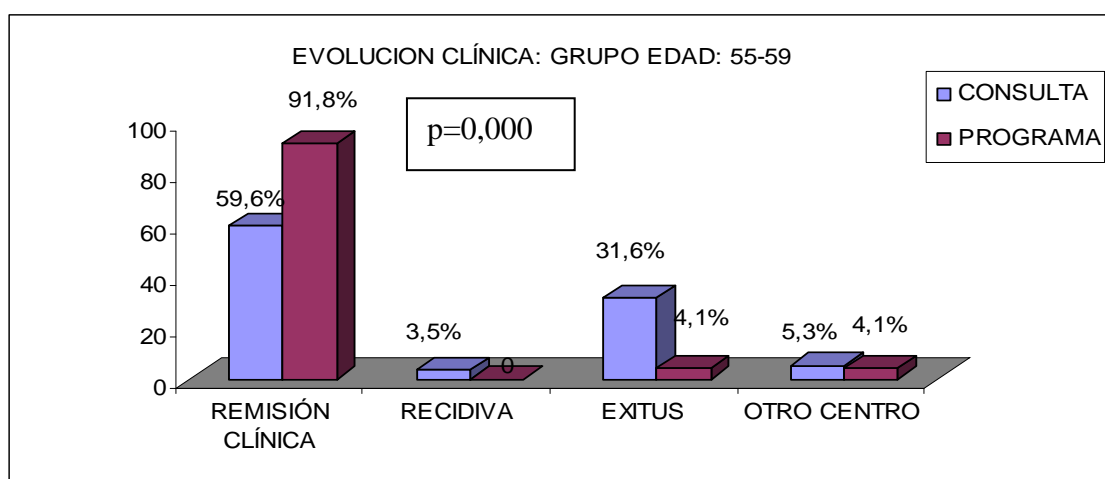
El 10,5% (6 pacientes) de las pacientes de consulta han recibido cuarta línea de tratamiento; 1 paciente del cribado, esta diferencia no es significativa.

### 3.13. EVOLUCIÓN CLÍNICA: grupo de edad 55-59

El 59,6% de las mujeres de consulta se encuentran en remisión clínica frente al 91,8% de las mujeres del cribado, esta diferencia es significativa para  $p=0,000$

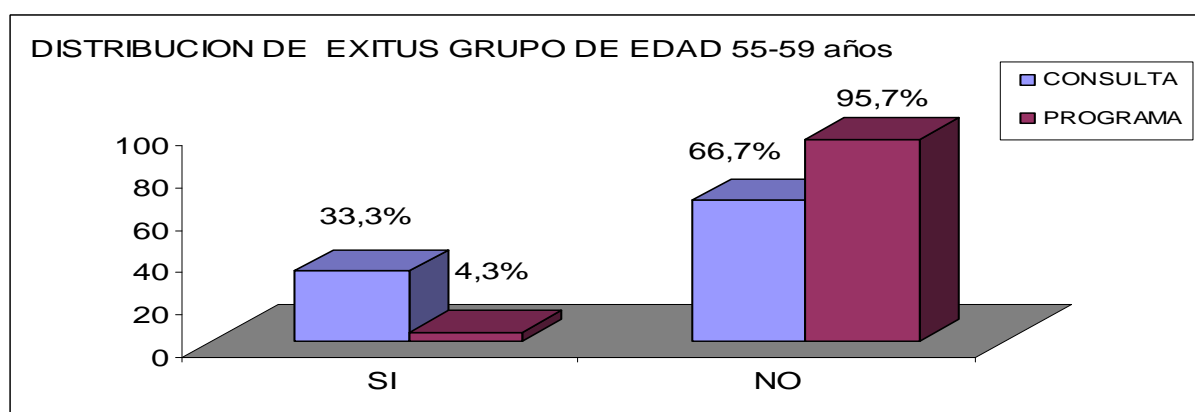
El 31,6% fallecieron (18 pacientes) de la consulta frente 4,1% de las diagnosticadas por el cribado (2 pacientes) . Este mayor porcentaje es estadísticamente significativo. El tamaño del efecto es de 0,360 (moderado). (Gráfico 57).

**Gráfico 55: Distribución según estado evolutivo, edad 55-59 años**



*Si se analiza a través de una tabla de contingencia con chi cuadrado, los éxitos y los no éxitos (eliminado las pérdidas), se observa que existe un riesgo 11,25 veces mayor de éxitos si el tumor ha sido diagnosticado en consulta, existiendo una diferencia significativa para  $p=0,01$ , con tamaño de efecto moderado 0,364*

**Gráfico 56: Distribución de éxitos, rango de edad 55-59 años**



### 3.14 MOTIVO DE ÉXITOS

El 88,9% de los éxitos de consulta fue por el tumor de mama, frente al 100% de éxitos del programa, sin existir diferencia estadística.

#### **4. GRUPO DE EDAD 60-64: 62 pacientes de consulta vs 64 pacientes del programa**

##### **4.1 TIPO HISTOLÓGICO**

El tipo histológico que más se repite en ambas series es el carcinoma ductal infiltrante, con el mismo porcentaje 79%. Es el carcinoma intraductal el segundo en frecuencia (9.4% en el programa frente al 4,8% de las pacientes de consulta). Al comparar los tipos histológicos en ambas muestras no se ha encontrado significación estadística.

##### **4.2. GRADO DE DIFERENCIACIÓN**

Al comparar el grado de diferenciación en este grupo de edad se observa que existe diferencia estadísticamente significativa para  $p=0,000$  en el mayor porcentaje de tumores en G1 35,9% que existe en los tumores del programa, frente al 8,1 % de los G1 de los tumores de consulta. Así mismo también existe diferencia significativa en el mayor porcentaje de tumores G3 de consulta (41,9%) frente al 15,6% del programa. El tamaño del efecto es moderado 0,364. (Tabla 52)

***Tabla 52: Significación estadística al comparar grado de diferenciación***

Grado diferenciación	CONSULTA	PROGRAMA	P
grado 1	5(8,1%)	23(35,9%)	0,000
grado2	18(29%)	21(32,8%)	
grado 3	26(41,9%)	10(15,6%)	0,000
no grado diferenciación	13(21%)	10(15,6%)	

##### **4.3. INMUNOHISTOQUÍMICA: rango 60-64 años**

###### **4.3.1. RECEPTORES HORMONALES:**

De las 62 pacientes de consulta el 87,1% son hormonodependientes, frente al 89,1 % de las 64 pacientes del programa, sin existir diferencia significativa

#### 4.2.2. RECEPTORES DE ESTROGENOS:

El 64,5% de los tumores de consulta son estrógenodependientes frente al 68,8% de los tumores del programa. No existe diferencia significativa

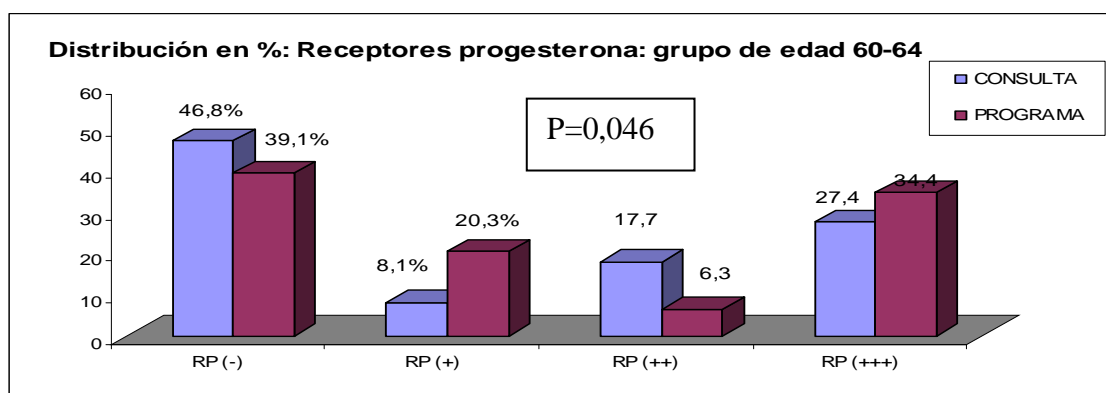
#### 4.3.3 RECEPTORES DE PROGESTERONA

El 53,2% de los tumores de consulta son progesterona-dependientes frente al 60,9% de los tumores procedentes del cribado.

Encontramos diferencia significativa al comparar: (Gráfico 59)

- RP(+) , siendo más frecuentes en el grupo de cribado, 20,3% vs 8,1% de consulta para  $p=0,046$ .
- Y al comparar RP (++) observando el mayor porcentaje (17,7%) de consulta frente 6,3% del programa, esta diferencia es significativa para  $p= 0,046$

*Gráfico 57: Distribución en porcentaje según receptores de progesterona, rango de edad 60-64*



#### 4.5. TAMAÑO TUMORAL: grupo de edad 60-64 años

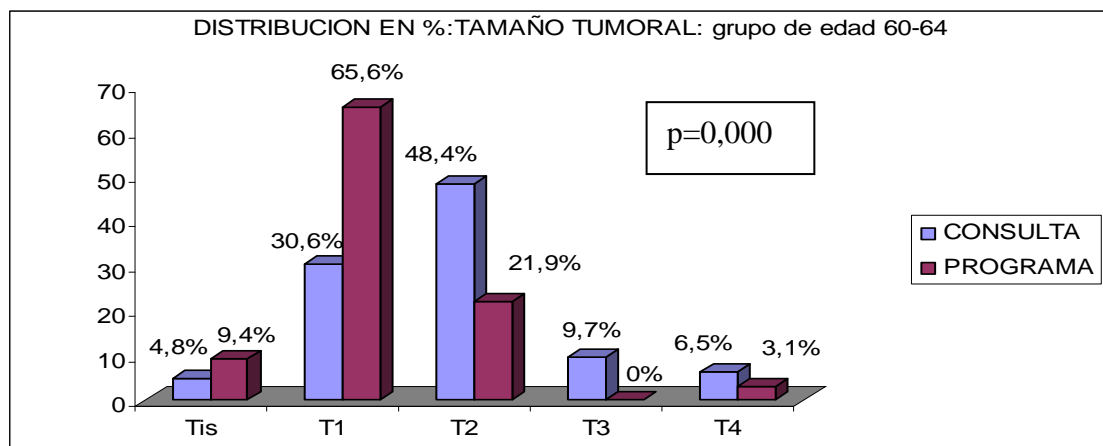
El 65,6% de las pacientes diagnosticadas por el cribado presentaban un tumor de tamaño  $\leq 2\text{cm}$  (T1), vs al 30,6% de los tumores T1 diagnosticadas en consulta, esta diferencia es significativa para  $p=0,000$ . El tamaño más frecuente en los tumores de consulta es el T2 ( 2-5cm), que supone un 48,4% frente al 21,9% de los tumores del programa, siendo también la diferencia significativa para  $p=0,000$ .



Se han encontrado 6 tumores mayores de 5cm (T3) diagnosticados en consulta, y ninguno de ese tamaño diagnosticado por el programa, esta diferencia también es significativa para  $p=0,000$ , Tamaño de efecto moderado 0,387

En el resto de los tamaños de tumores no se ha encontrado diferencia significativa aunque, el 9,4% de los tumores del programa son carcinomas in situ vs el 4,8% de los tumores de consulta (gráfico 58)

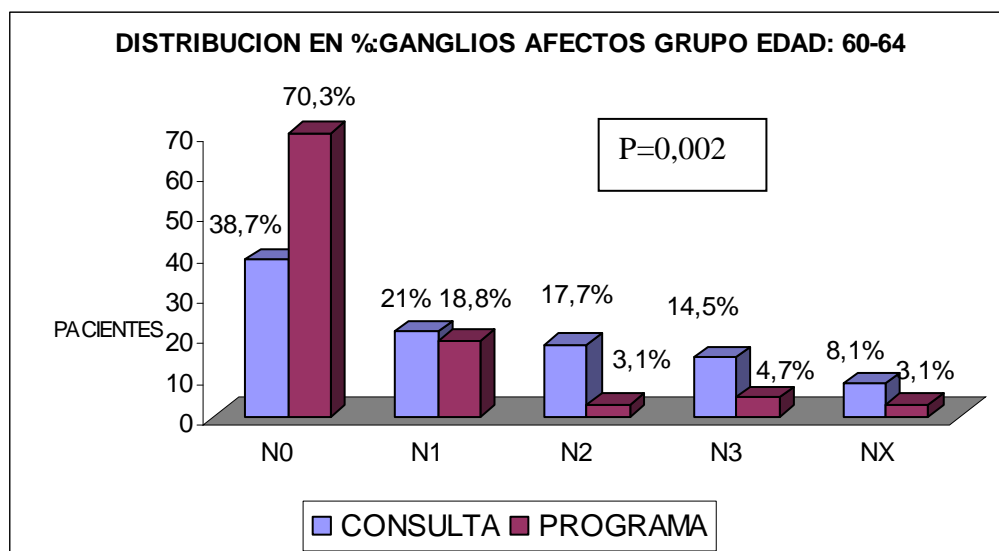
**Gráfico 58: Distribución en porcentaje del tamaño tumoral, edad 60-64**



#### 4.5. GANGLIOS AFECTOS por grupo de edad 60-64

En este grupo de edad el 38,7% de los tumores de consulta no presentan afectación ganglionar, frente 70,3% de las pacientes procedentes del programa esta diferencia es significativa para  $p=0,002$ . También es significativo al comparar N2 (4-9 ganglios afectados) donde se ha encontrado mayor porcentaje en consulta (17,7%) frente 3,1% del cribado, y se encuentra significación estadística para  $p=0,002$ , al comparar N3 (>9 ganglios afectados) al observar un mayor número de tumores N3 en consulta 14,5% vs 4,7% del programa. El tamaño de efecto es 0,344 moderado. (Gráfico 59).

**Gráfico 59: Distribución en porcentaje según ganglios afectados, rango edad 60-64**



#### 4.6 METÁSTASIS grupo de edad 60-64 años

El 98,4% de los tumores de consulta no presentan metástasis en el momento del diagnóstico frente al 100% de los tumores del cribado, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa

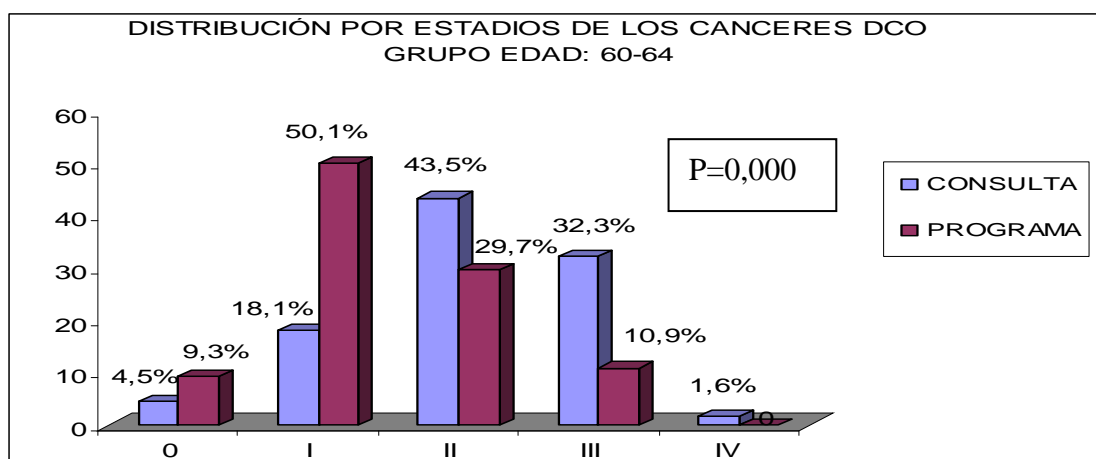
#### 4.7 ESTADIFICACIÓN PATOLÓGICA: grupo de edad 60-64

El estadio patológico más frecuente en tumores de consulta es el estadio II (43,5%), frente al 29,7% del programa, sin existir diferencia significativa. Sin embargo la mayor incidencia en tumores del programa se encuentra en estadio I (50,1%) frente al 18,1% existiendo diferencia significativa para  $p=0,000$

No hay diferencia en los tumores diagnosticados en estadio 0, el porcentaje se sitúa en aproximadamente 4,5% en tumores de consulta y 9,3% del programa

Sí que se observa diferencia significativa para  $p=0,000$  en el mayor número de tumores en estadio III diagnosticados en consulta 32,3% frente al 10,9% de los tumores del cribado. El tamaño de efecto es moderado 0,383. (Gráfico 60)

**Gráfico 60: Distribución por estadios, rango de edad 60-64**

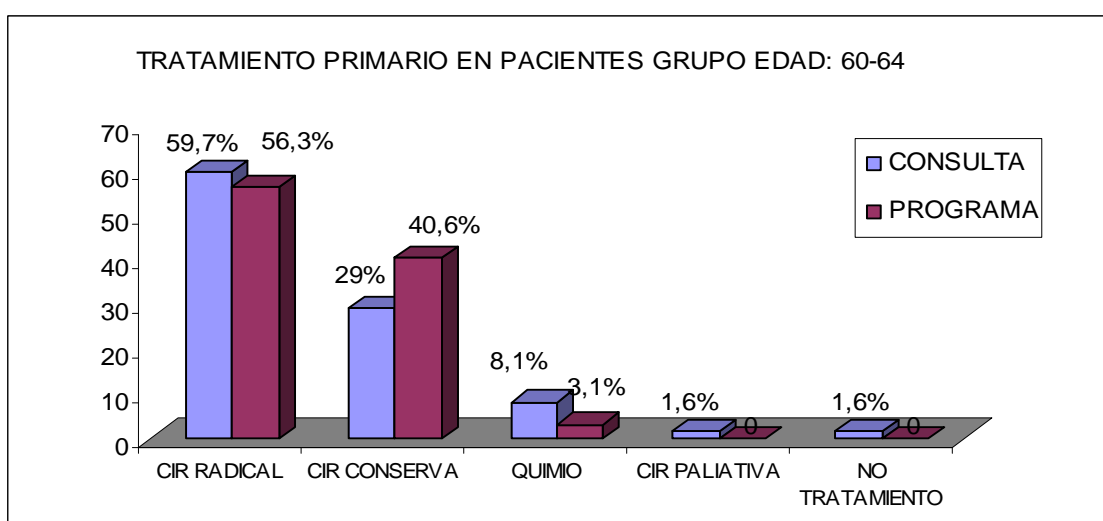


#### 4.8. TRATAMIENTO PRIMARIO: edad 60-64 años

Es la cirugía radical (mastectomía más linfadenectomía axilar) la técnica que más se utilizó (59,7% en los tumores de consulta y 56,3% de los tumores del programa), le sigue la cirugía conservadora (tumorectomía más linfadenectomía axilar) 29 % en pacientes procedentes de consulta frente al 40,6% de las pacientes del programa

Diez pacientes de consulta (12,55%) reciben quimioterapia en neoadyuvancia y tan sólo un paciente del programa. No se encuentra diferencia significativa en ninguno de los esquemas terapéuticos en el tratamiento primario

**Gráfico 61: Distribución por tratamiento primario, edad 60-64**



#### 4.9. TRATAMIENTO ADYUVANTE: edad 60-64 años

El esquema terapéutico más utilizado en las pacientes del programa en un 19,4% es la hormonoterapia, le sigue la quimioterapia sola en un 16,1%; y en las pacientes del programa es la radioterapia seguida de hormonoterapia en un 25%, la radioterapia mas hormonoterapia en un 23,4%, es el segundo esquema más usado.

No se ha encontrado diferencia significativa en ninguno de los esquemas terapéuticos usados en tratamiento complementario. Tampoco se ha encontrado diferencia significativa al comparar todos los esquemas en terapia adyuvante que incluye régimen de quimioterapia, se han encontrado 38,7% en consulta frente a 37,6 % del programa, no se observa significación estadística

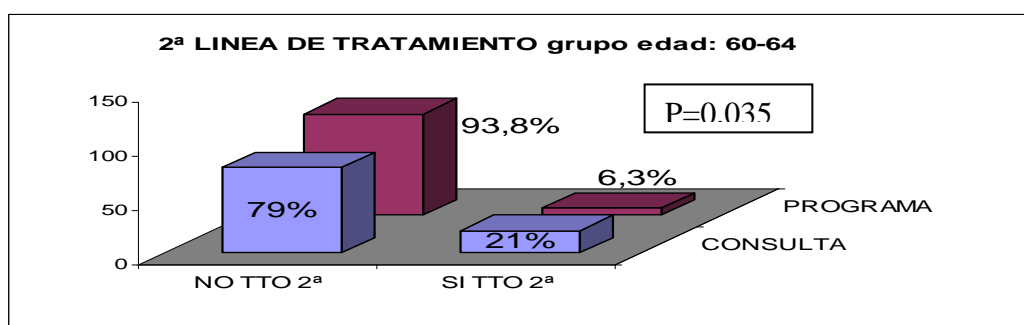
**Tabla 53: Esquema adyuvante que incluye QMT, edad 60-64 años:**

Esquema adyuvante incluye QMT	CONSULTA	PROGRAMA	P
SI	38,7% 24 pacientes	37,6% 24 pacientes	N S
NO	61,3% 38 pacientes	62.4% 40 pacientes	

#### 4.10. TRATAMIENTO 2ª LINEA: edad 60-64 años

El 21,1% han recibido tratamiento de 2ª línea de las pacientes procedentes de consulta frente al 6.3% (4 pacientes) del cribado, esta diferencia es significativa para  $p=0,035$ . El tamaño de efecto es leve 0,188. Calculando la estimación del riesgo se observa que existe un riesgo de 3,13 de recibir 2ª línea de tratamiento si el tumor se ha diagnosticado a través de la consulta. (Gráfico 62)

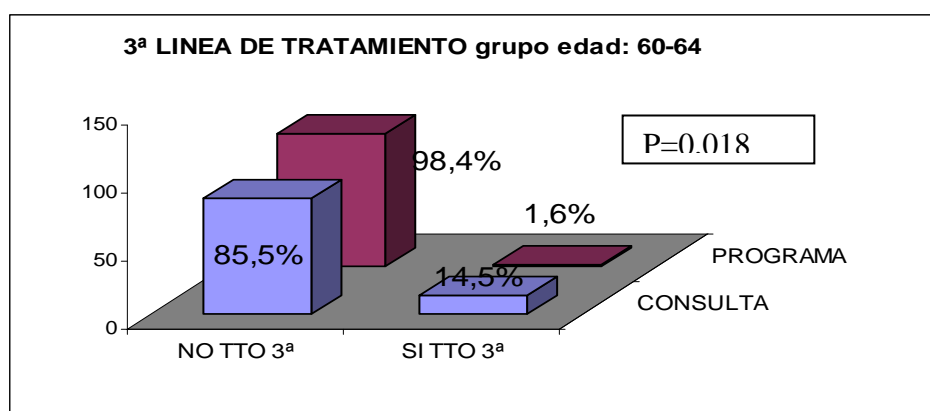
**Gráfico 62: Distribución por porcentaje de pacientes que han recibido tratamiento de 2ª línea, rango de edad 60-64**



#### 4.11. TRATAMIENTO 3ª LINEA: edad 60-64

El 9% han recibido tratamiento de 3ª línea de las pacientes procedentes de consulta frente al 1% (1 paciente) del cribado, esta diferencia es significativa para  $p=0,018$ , el tamaño del efecto es leve 0,240. Calculando la estimación del riesgo se observa que existe un riesgo de 10,6 de recibir 3ª línea de tratamiento si el tumor se ha diagnosticado a través de la consulta. (Gráfico 63).

*Gráfico 63: Distribución por porcentajes de pacientes que han recibido tratamiento de 3ª línea, rango de edad 60-64*



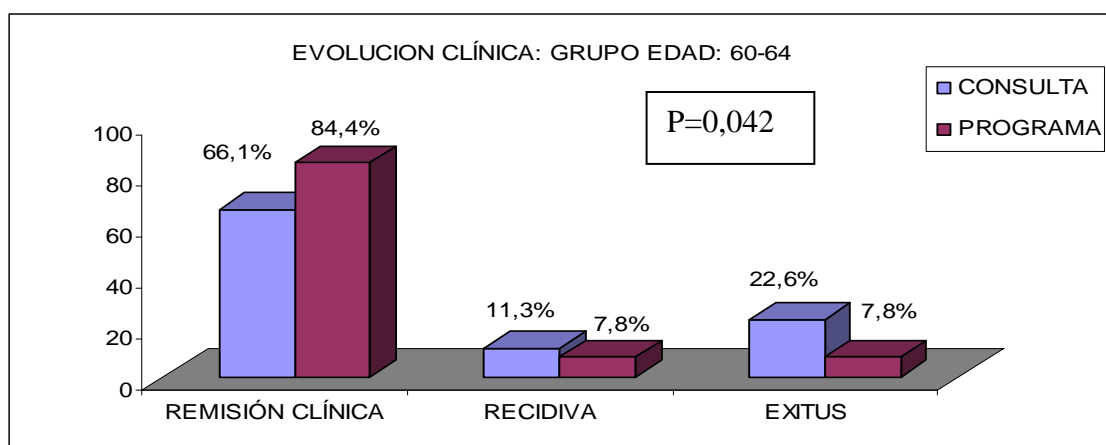
#### 4.12 TRATAMIENTO DE 4ª LINEA: edad 60-64 años

El 4,8% de las pacientes procedentes de consulta han recibido 4ª línea de tratamiento frente al 1,6% (1 paciente) del cribado, esta mínima diferencia no es significativa.

#### 4.13. EVOLUCION CLINICA: edad 60-64 años

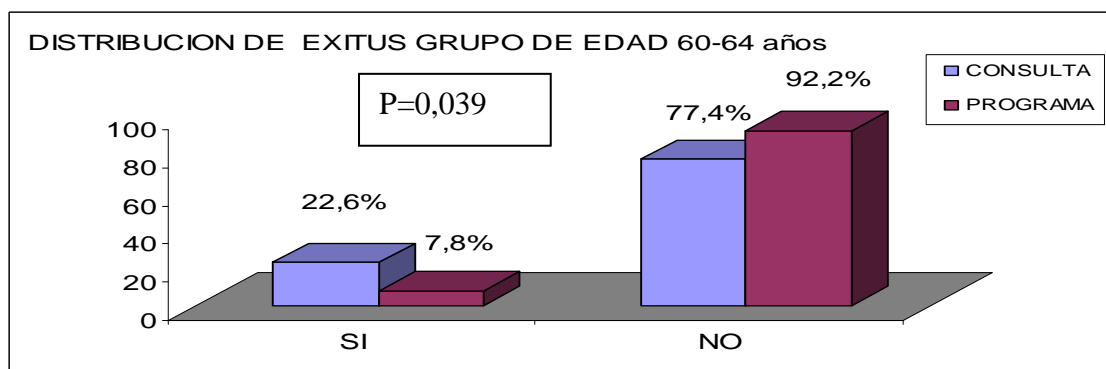
El 66,1% de las mujeres de consulta se encuentran en remisión clínica, frente al 84,4% de las mujeres del cribado esta diferencia es significativa para  $p=0,042$ . También es significativo al comparar los éxitos de ambas muestras donde se encuentra que el 22,6% de las pacientes de consulta fallecieron (14 pacientes) frente al 7,8% del programa (5 pacientes), aquí la  $p = 0,042$  con el tamaño de efecto de leve 0,224. No se encuentra diferencia significativa al comparar las pacientes en progresión (11,3% de consulta vs 7,8% del programa). (Gráfico 64)

**Gráfico 64: Distribución según estado evolutivo, edad 60-64**



*Si se analiza a través de una tabla de contingencia con chi cuadrado, los éxitos y los no éxitos (eliminado las pérdidas), se observa que existe un riesgo 3,44 veces mayor de éxitos si el tumor ha sido diagnosticado en consulta, existiendo una diferencia significativa para  $p=0,039$ , con tamaño de efecto leve 0,206*

**Gráfico 65: Distribución de éxitos, rango de edad 60-64 años**



#### 4.14. MOTIVO DE ÉXITUS

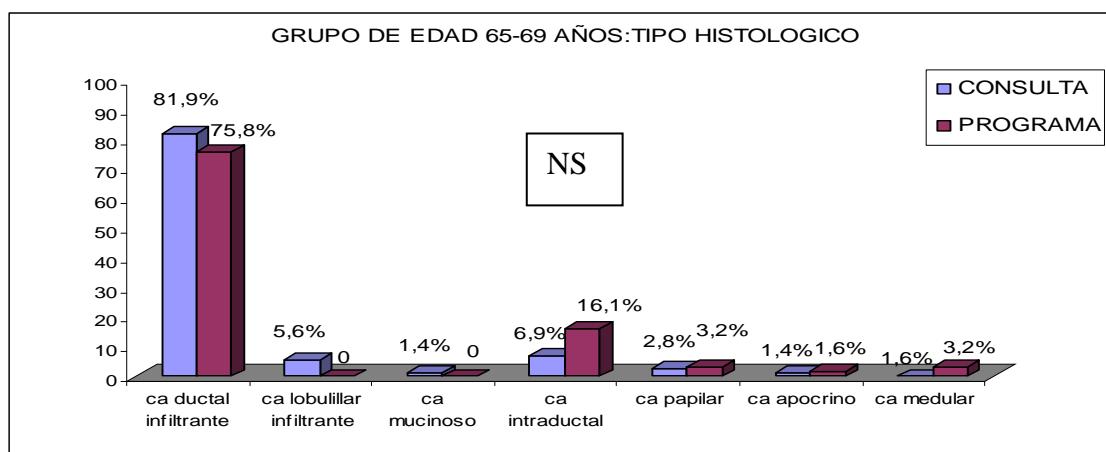
No se ha encontrado diferencia significativa al comparar el motivo del éxito en las dos muestras, en este grupo de edad. El 85,7% de los éxitos de los tumores de consulta fue por el tumor de mama y el 40% (tan sólo dos casos de las pacientes del programa) fue por el cáncer de mama y el 60% restante fue por otras causas.

## 5. GRUPO DE EDAD: 65-69 años: 72 pacientes de consulta vs 62 pacientes del cribado

### 5.1. TIPO HISTOLÓGICO

Es el tumor carcinoma ductal infiltrante el más frecuente en ambas series, 81,9% en las pacientes de consulta y el 75,8% de los tumores procedentes del programa, el segundo tumor más frecuente es el carcinoma intraductal 6,9% de la consulta y 16,1% en el programa, no se ha encontrado diferencia estadísticamente significativa al comparar los tipos histológicos en ambas muestras, para este grupo de edad. (Gráfico 66)

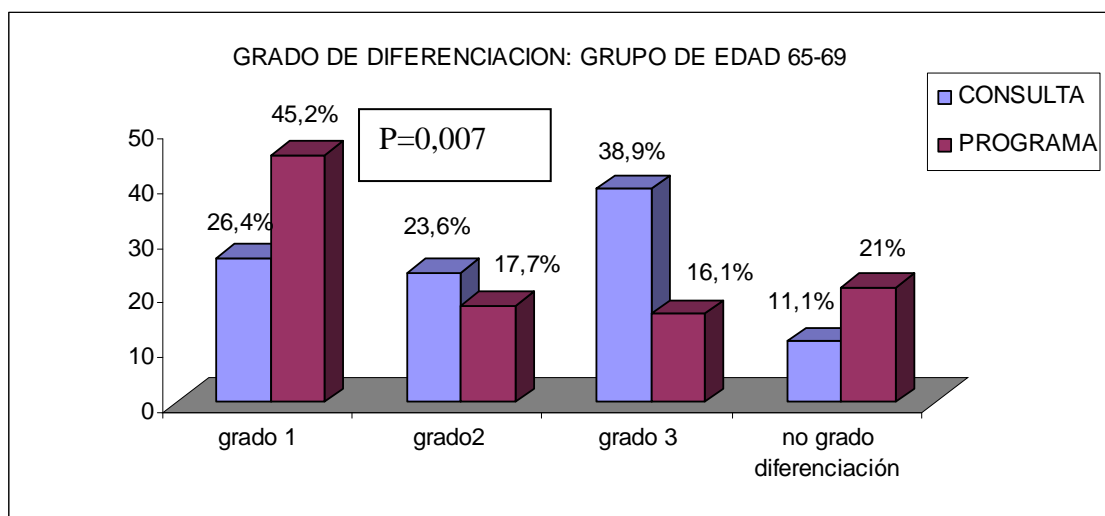
*Gráfico 66: Distribución según tipo histológico, edad 65-69 años*



### 5.2. GRADO DE DIFERENCIACION

Al comparar el grado de diferenciación en este grupo de edad se observa que existe diferencia estadísticamente significativa para  $p=0,007$ , en el mayor porcentaje de tumores G1 (45,2%) que existe en los tumores del programa, frente al 26,45% de los G1 de los tumores de consulta. Así mismo también existe diferencia significativa en el mayor porcentaje de tumores G3 de consulta (38,9%) frente al 16,1% del programa. El tamaño del efecto es leve 0,287 (Gráfico 67)

**Gráfico 67: Distribución según grado de diferenciación, edad 65-69**



## 5.3 INMUNOHISTOQUÍMICA

### 5.3.1. RECEPTORES HORMONALES

De las 72 pacientes de consulta el 84,7% son hormonodependientes, frente al 88,7 % de las pacientes del programa, no se encuentra diferencia estadísticamente significativa.

### 5.2.2 Receptores de estrógenos

El 62,5% de los tumores de consulta son estrogenodependiente frente al 71% de los tumores del programa

### 5.2.3. Receptores de progesterona

El 50% de los tumores de consulta son progesterona-dependiente frente al 56,5% de los tumores del programa, no se ha observado diferencia significativa

## 5.4. TAMAÑO TUMORAL

El 61,3% de las pacientes diagnosticadas por el cribado presentaban un tumor de tamaño  $\leq 2$ cm (T1), vs al 34,7% de los tumores T1 diagnosticadas en consulta. Así mismo, el 16,1% de los tumores del programa son carcinomas in situ vs el 6,9% de los tumores de consulta. El tamaño más frecuente en los tumores de

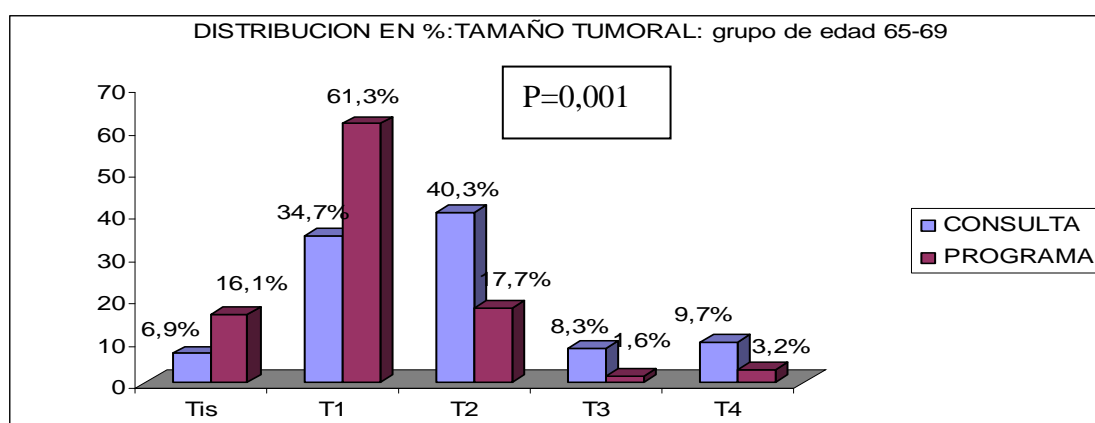


consulta es el T2 ( 2-5cm), que supone un 40,3% frente al 17,7% de los tumores del programa. En estos tres tamaños tumorales T0, T1, T2, si se ha encontrado diferencia estadísticamente significativa para  $p=0,001$  , con tamaño de efecto moderado 0,349.(Tabla 54)

**Tabla 54: Significación estadística según tamaño tumoral edad 65-69**

	CONSULTA	PROGRAMA	P
Tis	5(6,9%)	10(16,1%)	0,001
T1	25(34,7%)	38(61,3%)	0,001
T2	29(40,3%)	11(17,7%)	0,001
T3	6(8,3%)	1(1,6%)	
T4	7(9,7%)	2(3,2%)	

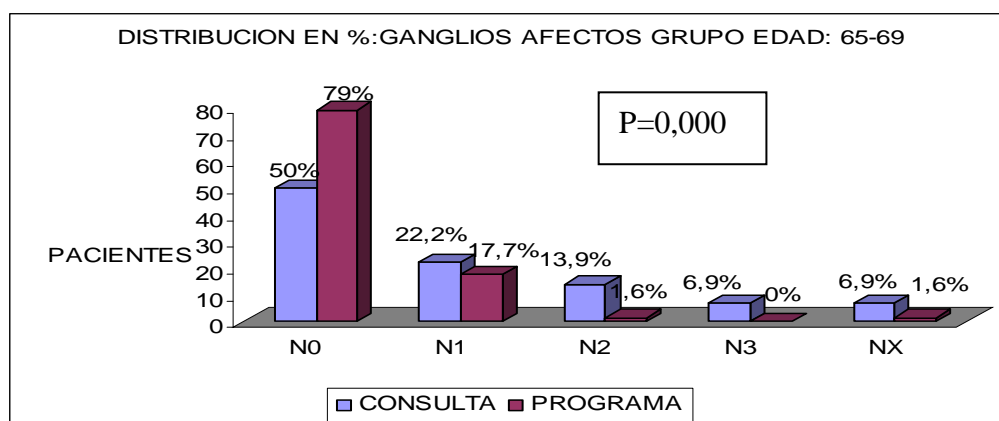
**Gráfico 68: Distribución del tamaño tumoral, edad 65-69:**



## 5.5. GANGLIOS AFECTOS: edad 65-69 años

En este grupo de edad el 50% de los tumores de consulta no presentan afectación ganglionar, frente 79% de las pacientes procedentes del programa, encontrándose en esta diferencia de porcentajes significación estadística para  $p=0,000$ , al igual que al comparar N2 (13,9 en consulta vs 1,6% del programa) N3 6,9% casos en consulta vs 0% tumor diagnosticado en el programa. El tamaño de efecto es moderado 0,338. (Gráfico 69)

**Gráfico 69: Distribución según ganglios afectados, rango 65-69**



## 5.6. METÁSTASIS: grupo de edad 65-69 años

El 95,8% de los tumores de consulta no presentan metástasis en el momento del diagnóstico frente al 100% de los tumores del cribado, sin encontrar diferencia significativa

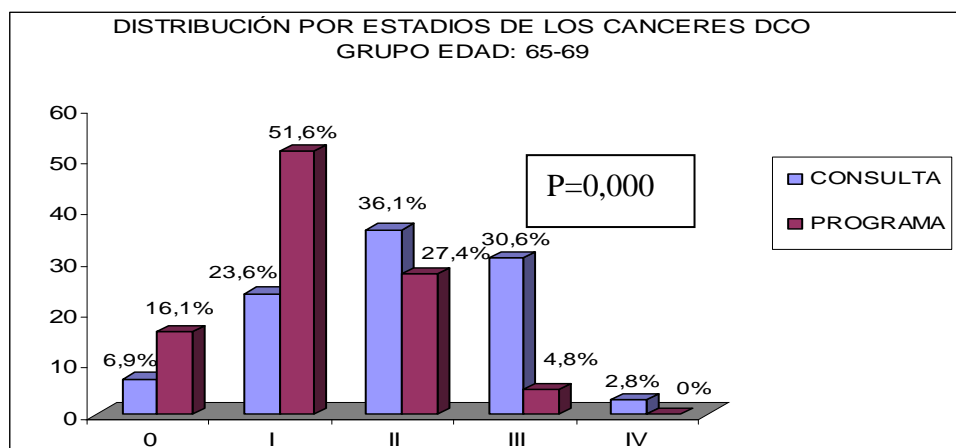
## 5.7. ESTADIFICACIÓN PATOLÓGICA: rango 65-69 años

Al comparar el estadio según el rango de edad 65-69 años observamos significación estadística para  $p=0,000$ , con un tamaño de efecto moderado 0,390

- La mayor incidencia de mujeres diagnosticadas por el programa se encuentra en el estadio I (51,6% vs 23,6% de consulta), esta diferencia de porcentajes es significativa
- Al comparar el estadio III 30,6% de consulta vs 4,8% del programa es significativo.

En el resto de estadios no se encuentra significación estadística (Gráfico 70)

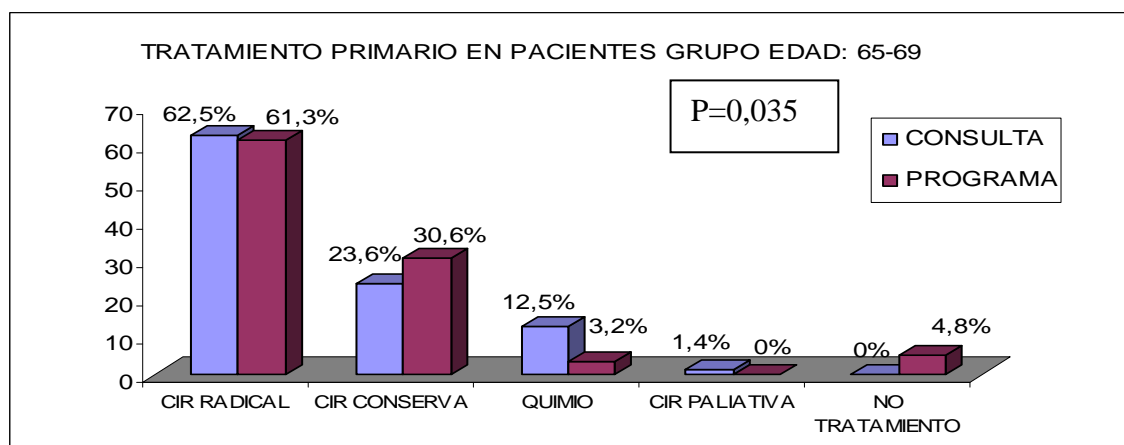
**Gráfico 70: Distribución según ESTADIFICACIÓN Patológica, rango 65-69**



## 5.8. TRATAMIENTO PRIMARIO: edad 65-69

Es la cirugía radical (mastectomía más linfadenectomía axilar) la técnica que más se utiliza (62,5% en los tumores de consulta y 61,3% de los tumores del programa), le sigue la cirugía conservadora (tumorectomía más linfadenectomía axilar) 30,6 % en pacientes procedentes de consulta frente al 23,6% de las pacientes del programa, 9 pacientes de consulta (12,5%) reciben quimioterapia en neoadyuvancia y tan sólo 2 (3,2%) paciente del programa, en este esquema terapéutico es el único donde se ha encontrado diferencia significativa para  $p=0,035$ , con tamaño de efecto 0,244.( Gráfico 71).

**Gráfico 71: Distribución en porcentaje según tratamiento primario, rango 65-69**



## 5.9. TRATAMIENTO ADYUVANTE: edad 65-69

El esquema terapéutico que más se utiliza en las dos muestras es la hormonoterapia 25% en consulta y 30,6% del cribado, no se ha encontrado diferencia significativa al comparar los distintos esquemas de tratamientos complementarios

El 47,3% de las paciente procedentes de consulta han recibido quimioterapia dentro de su esquema terapéutico frente al 35,4% de las mujeres diagnosticadas por el cribado, sin encontrarse diferencia significativa.

**Tabla 55: Esquema adyuvante que incluye QMT adyuvante, 65-69 años**

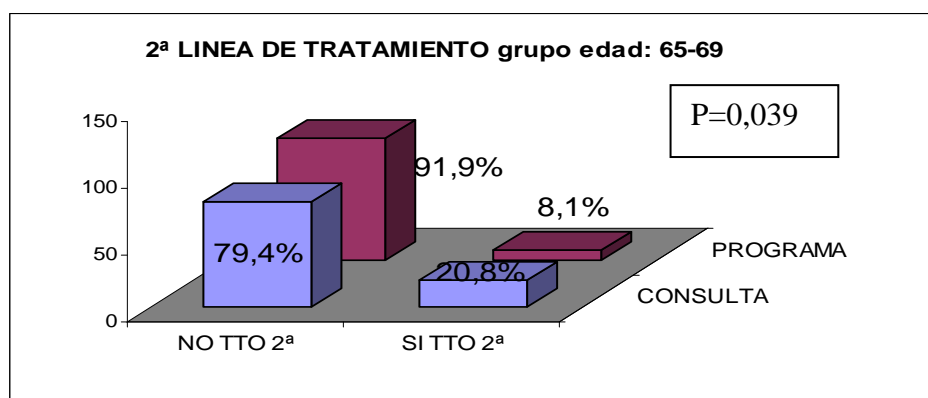
Esquema adyuvante incluye QMT	CONSULTA	PROGRAMA	P
SI	47,3% 34 pacientes	35,6% 22 pacientes	NS
NO	52,7% 38 pacientes	64,4% 40 pacientes	

## 5.10. TRATAMIENTO 2ª LÍNEA: edad 65-69 años

El 20,8% (15 pacientes) han recibido tratamiento de 2ª línea procedentes de consulta frente al 8,1% (5 pacientes) del cribado, esta diferencia es significativa para  $p=0,039$ , con tamaño de efecto leve 0,179.

Calculando la estimación del riesgo se observa que existe un riesgo de 3 veces mayor de recibir 2ª línea de tratamiento si el tumor se ha diagnosticado a través de la consulta. (Gráfico 72).

**Gráfico 72: Distribución por porcentaje de pacientes que han recibido tratamiento de 2ª línea, rango de edad 65-69**



### 5.11. TRATAMIENTO DE 3<sup>a</sup> LINEA: edad 65-69 .

El 9,7% han recibido tratamiento de 3<sup>a</sup> línea de las pacientes procedentes de consulta frente al 4,8% (3 pacientes) del cribado, al comparar ambos porcentajes no se encuentra diferencia significativa.

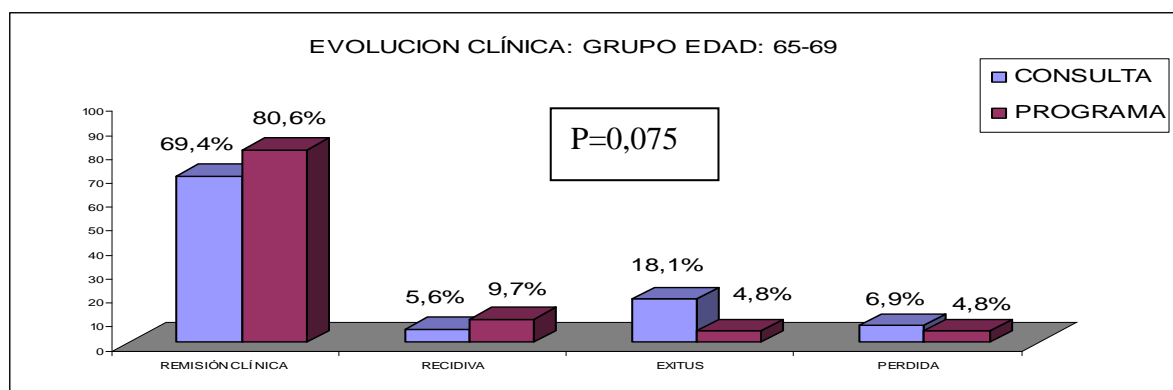
### 5.12. TRATAMIENTO 4<sup>a</sup> LINEA: edad 65-69.

El 5,6% han recibido tratamiento de 4<sup>a</sup> línea de las pacientes procedentes de consulta, ninguna paciente diagnosticada por el cribado ha recibido 4<sup>a</sup> línea de tratamiento, sin encontrar diferencia significativa.

### 5.13 EVOLUCIÓN CLÍNICA: grupo de edad 65-59

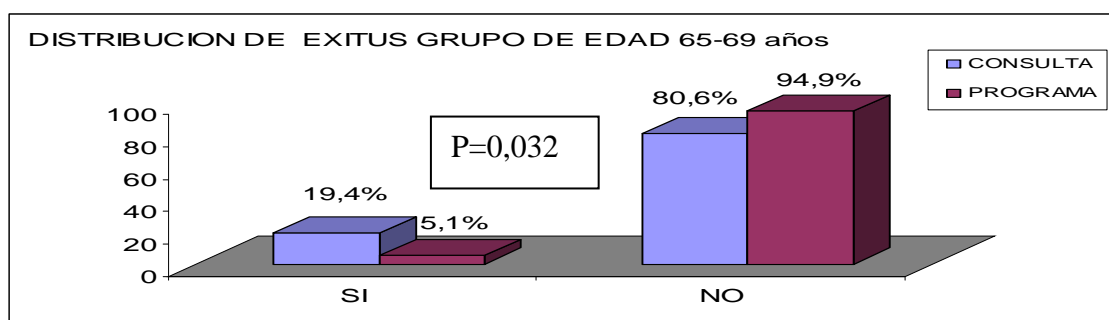
Tan sólo se ha encontrado diferencia significativa al comparar los éxitos para una  $p=0,075$ ; un tamaño de efecto leve 0,214: trece éxitos (18,1%) de consulta vs 3 pacientes (4,8%). (Gráfico 73).

*Gráfico 73: Distribución por porcentaje de pacientes según estado evolutivo, rango de edad 65-69*



*Si se analiza a través de una tabla de contingencia con chi cuadrado, los éxitos y los no éxitos (eliminado las pérdidas), se observa que existe un riesgo 4,49 veces mayor de éxito si el tumor ha sido diagnosticado en consulta, existiendo una diferencia significativa para  $p=0,032$ , al comparar los porcentajes de éxitos (19,4% consulta vs 5,1% programa), con tamaño de efecto leve 0,215.*

**Gráfico 74: Distribución de éxitos, rango de edad 65-69**



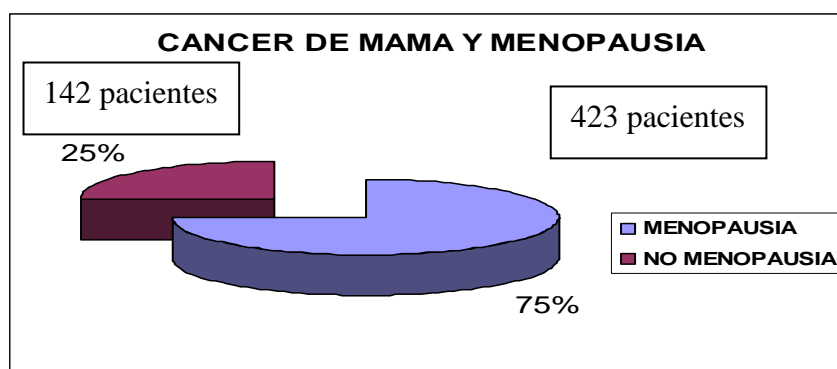
#### 5.14 MOTIVO DE ÉXITOS: rango 65-69

No se han encontrado diferencia significativa al comparar las causas del éxitus en ambas muestras. En el caso de los tumores de consulta el 100% de los éxitus fueron por el tumor (15 pacientes), y en el caso de los éxitus de los tumores procedentes del cribado, 2 fueron por el tumor de mama y 1 éxitus fue por otras causas.

### C. ANALISIS DESCRIPTIVO UNIVARIANTE SEGÚN ESTATUS MENOPÁUSICO

Partiendo del mismo rango de edad (45-69 años), las mujeres que se encontraban en menopausia en el momento del diagnóstico del total de la muestra eran 423 pacientes (75%), y 142 (25%) no se encontraban en menopausia. (Gráfico 75)

**Gráfico 75: Distribución de pacientes según rango menopáusico**



Con el total de la muestra según el estatus menopáusico se va analizar las diferentes variables:

# 1. ANALISIS DESCRIPTIVO SEGÚN ESTATUS MENOPÁUSICO CON LA MUESTRA TOTAL

## 1.1. TIPO HISTOLÓGICO

Debido al escaso número de tipos histológicos restantes, se analizan sólo tres: carcinoma ductal infiltrante, carcinoma lobulillar infiltrante, carcinoma intraductal observando que existe diferencia significativa con  $p=0,05$  en:

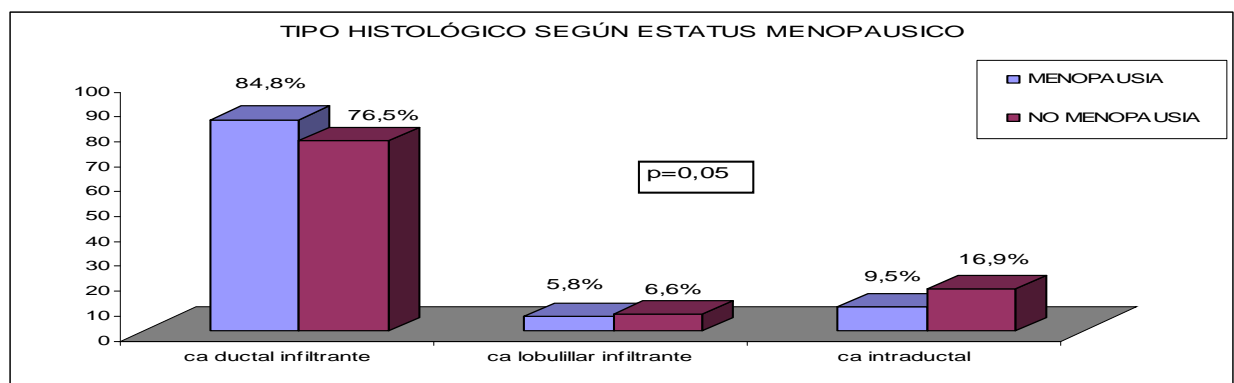
- En el mayor porcentaje de 84,8% de carcinoma ductal infiltrante en pacientes menopáusicas vs 76,5% no menopáusicas
- En el mayor porcentaje de intraductales 16,9% en pacientes premenopáusicas frente al 9,5% menopáusicas

El tamaño de efecto es leve 0,105 (Tabla 56)

**Tabla 56: Significación estadística al comparar porcentajes según rango menopáusico y tipo histológico**

TIPO HISTOLÓGICO	Menopausia (400pacientes)	Premenopausia (136 pacientes)	P
ca ductal infiltrante	339 (84,8%)	104 (76,5%)	0,05
ca lobulillar infiltrante	23 (5,8%)	9 (6,6%)	NS
ca intraductal	38 (9,5%)	23 (16,9%)	0,05

**Gráfico 76: Distribución de pacientes según rango menopáusico y tipo histológico**



## 1.2. GRADO DE DIFERENCIACIÓN

No se ha encontrado diferencia significativa al analizar la muestra según el estatus hormonal

## 1.3. TAMAÑO TUMORAL

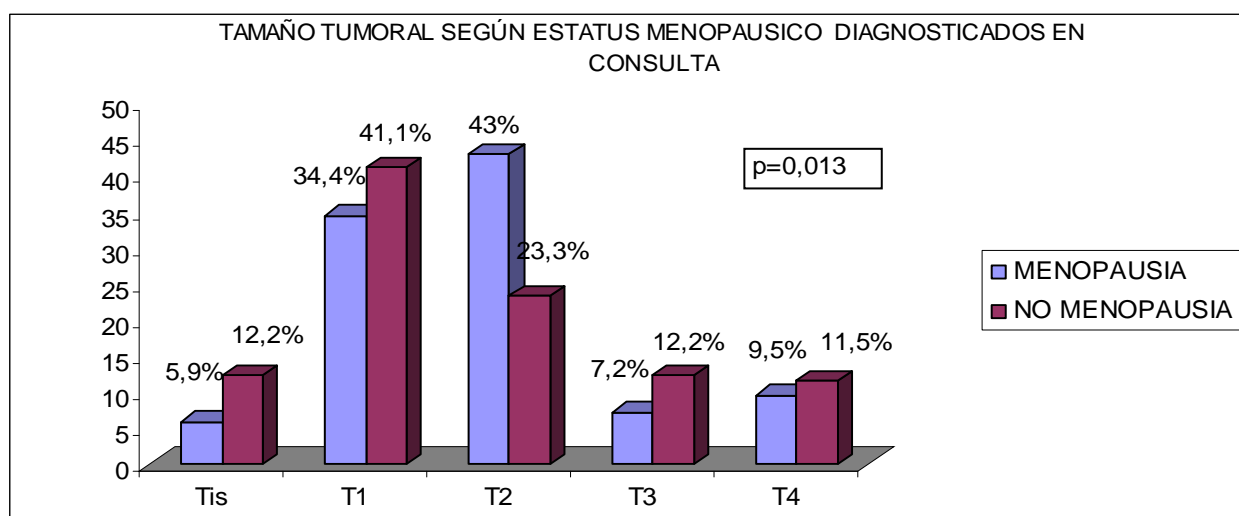
Encontramos significación estadística para  $p=0,004$  con un tamaño de efecto de leve 0,166, en los siguientes tamaños tumorales:

- Mayor porcentaje de tumores no palpables (Tis): 18,3% en mujeres no menopáusicas frente al 9,5% en menopausia
- El mayor porcentaje de tumores T3 (tamaño superior a 5cm en no menopáusicas) 9,2% vs 4,5%
- Al comparar T2(2-5cm) se observa 32,9% en menopausia frente 22,5% no menopausia.

**Tabla 57: Significación estadística al comparar porcentajes según rango menopáusico y tipo histológico**

	MENOPAUSIA	PREMENOPAUSIA	p
Tis	40 (9,5%)	26 (18,3%)	0,004
T1	199	61	NS
T2	139 (33%)	32 (22,5%)	0,004
T3	19 (4,5%)	13 (9,2%)	0,004
T4	26	10	NS

**Gráfico 77: Distribución de pacientes según rango menopáusico y tamaño tumor**

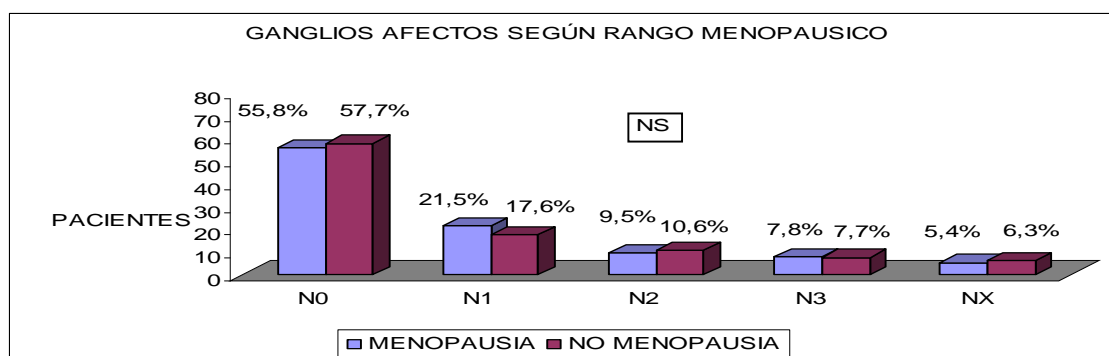




## 1.4. GANGLIOS AFECTOS

No se ha encontrado diferencia significativa según el estatus menopáusico, manteniendo porcentajes muy semejantes

**Gráfico 78:** Distribución según afectación ganglionar y rango menopáusico



## 1.5. METÁSTASIS

No se ha encontrado diferencias significativas en cuanto a la existencia de metástasis en el momento del diagnóstico según el estatus menopáusico.

## 1.6 ESTADIO PATOLÓGICO

Al comparar el estadio según el rango menopáusico observamos significación estadística para  $p=0,001$ , con un tamaño de efecto leve 0,177 en:

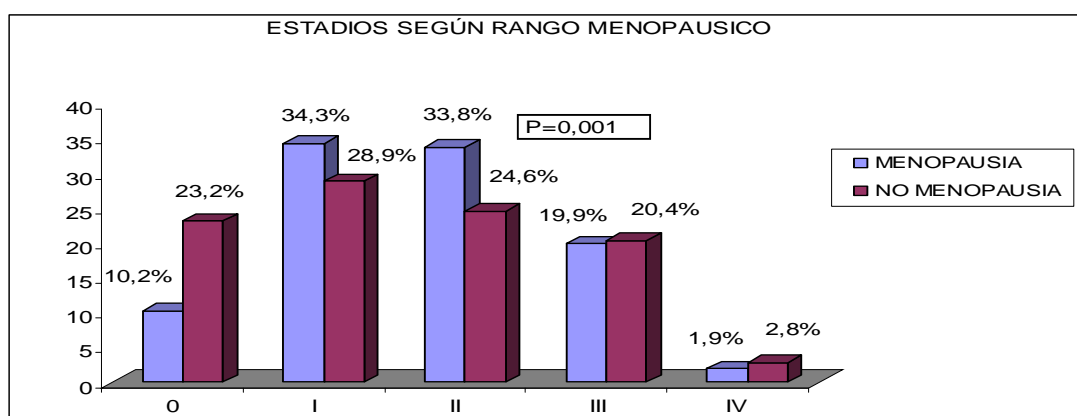
- El mayor porcentaje de estadio II en menopausia 33,8% frente al 24,6 no menopáusica
- El mayor porcentaje de estadio 0 en mujeres no menopáusicas 23,2% vs 10,2% menopáusica

En el resto de estadios no se encuentra significación estadística

**Tabla 58: Significación estadística al comparar según rango menopáusico y estadio patológico:**

ESTADIO	MENOPAUSIA	NO MENOPAUSIA	P
0	43	33 (23,2%)	0,001
I	145	41	
II	143(34%)	35	0,001
III	84	29	
IV	8	4	

**Gráfico 79: Distribución de porcentaje de pacientes según rango menopáusico y estadio patológico:**

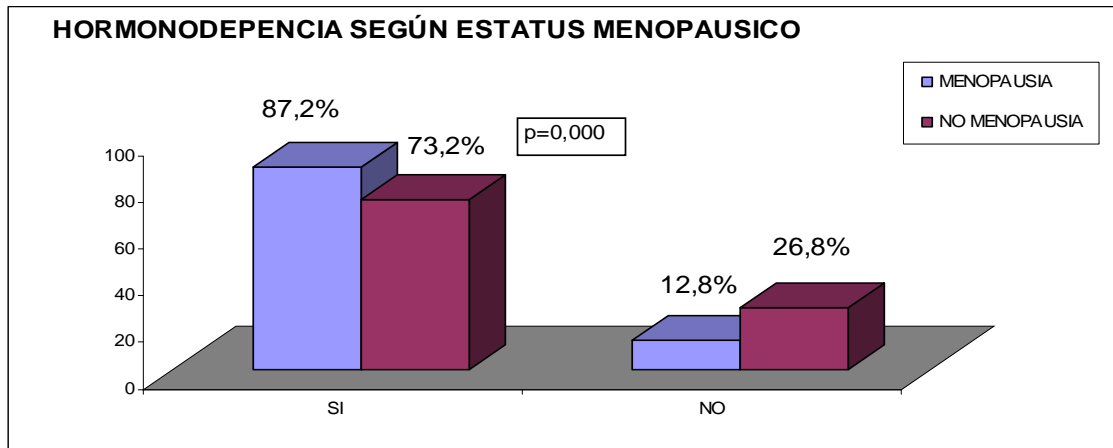


## 1.7 INMUNOHISTOQUÍMICA

### 1.7.1. RECEPTORES HORMONALES

Al analizar en la muestra la variable hormonodependencia según estatus menopáusico, encontramos significación estadística para  $p=0,000$ , con un tamaño de efecto leve de 0,164, en el mayor porcentaje de pacientes menopáusicas con receptores hormonales positivos 87,2% vs 73,2% en no menopáusicas (Gráfico 80)

**Gráfico 80: Distribución de pacientes según rango menopáusico y receptores hormonales**



### **1.7.2. RECEPTORES DE ESTRÓGENOS**

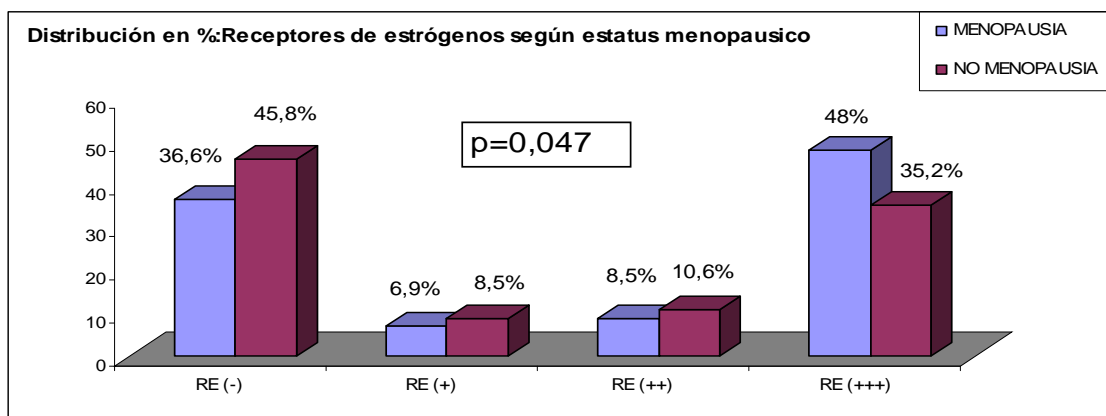
Se obtiene significación estadística con  $p=0,047$ , con tamaño de efecto leve 0,111 al comparar:

- Los porcentajes de tumores RE(+++) 48% menopáusicas vs 35% en no menopáusicas
- El mayor porcentaje de tumores no estrogendependientes (RE(-)) 45,8 en no menopáusicas frente al 36,5% menopáusicas

**Tabla 59: Significación estadística al comparar porcentajes según receptores de estrógenos y rango menopáusico**

Estrógeno-dependiente	MENOPAUSIA	NO MENOPAUSIA	p
RE (-)	36,6	45,8	0,047
RE (+)	6,9	8,5	
RE (++)	8,5	10,6	
RE (+++)	48	35,2	0,047

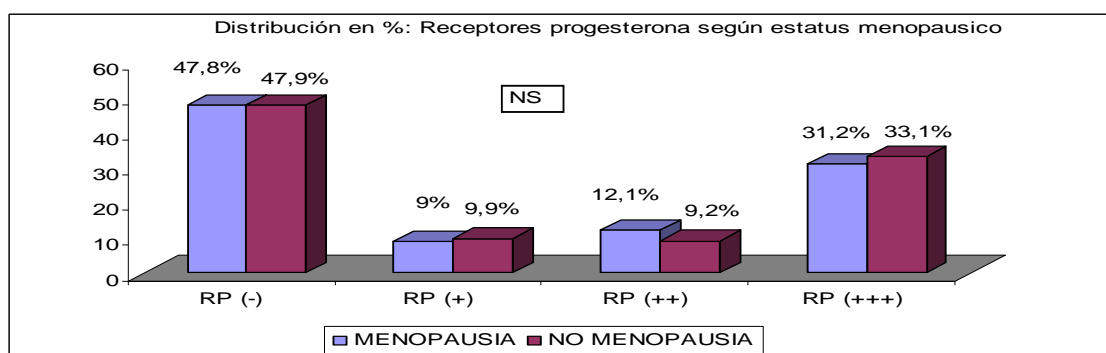
**Gráfico 81: Distribución en porcentajes según receptores de estrógenos y rango menopáusico**



### 1.7.3. RECEPTORES DE PROGESTERONA

No se ha encontrado diferencia significativa al analizar los tumores con receptores de progesterona negativos o positivos en función del rango menopáusico. Mantienen porcentajes muy similares al comparar esta variable , según se observa en este gráfico:

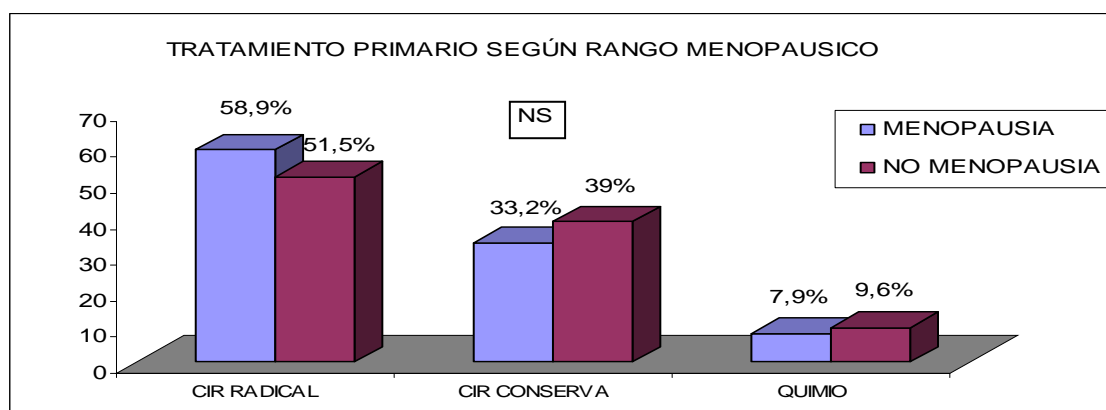
**Gráfico 82: Distribución en porcentajes según receptores progesterona**



## 1.8. TRATAMIENTO PRIMARIO

No se ha encontrado significación estadística al comparar esta variable por estatus menopáusico, (gráfico 83)

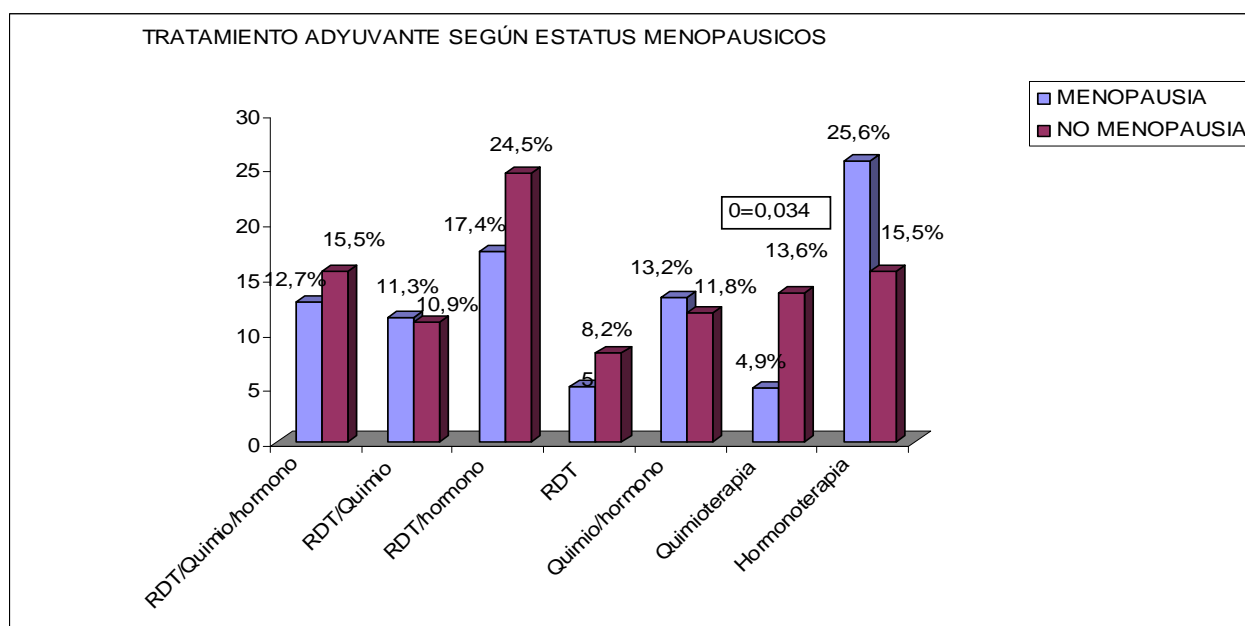
**Gráfico 83: Tratamiento primario según rango menopáusico**



## 1.9. TRATAMIENTO ADYUVANTE

Tan sólo se ha encontrado diferencia significativa para una  $p=0,034$ , con un tamaño de efecto leve 0,132, en el mayor porcentaje de pacientes menopáusicas que reciben hormonoterapia sola en adyuvancia 25,6% frente al 15% en no menopáusicas, en el resto de esquemas terapéuticos no se encuentra diferencia. (Gráfico 84)

**Gráfico 84: Distribución tratamiento adyuvante y rango menopáusico**



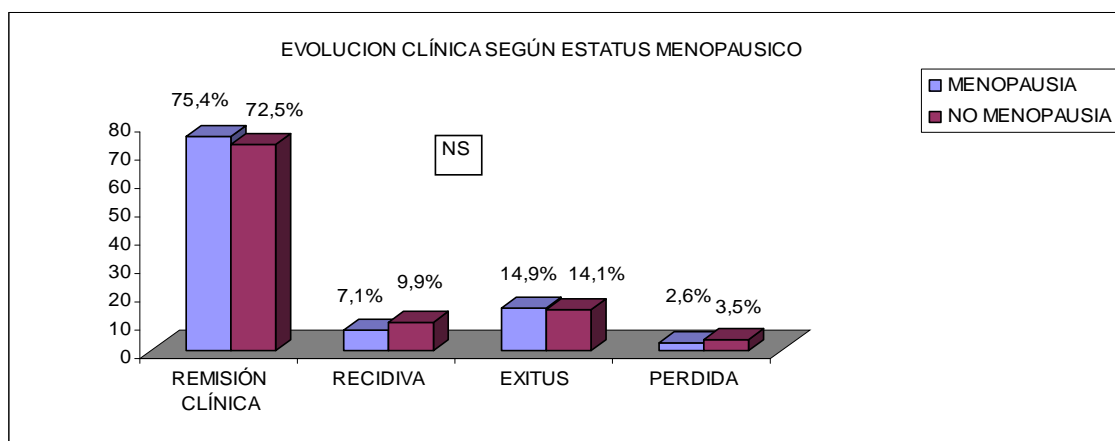
## 1.10. PORCENTAJES DE PACIENTES QUE HAN RECIBIDO SEGUNDA LÍNEA, TERCERA LÍNEA Y CUARTA LÍNEA DE TRATAMIENTO SEGÚN RANGO MENOPÁUSICO

No se ha encontrado diferencia significativa, en el análisis de dichas variables de 2ª, 3ª, 4ª línea de tratamiento al compararlas por estatus menopáusico.

## 1.11. ESTADO EVOLUTIVO

Tampoco se ha encontrado diferencia significativa entre el porcentaje de pacientes que se mantienen en remisión clínica 75,4% en menopausia (algo mayor que el 72,5% en no menopáusicas. Se observa sin embargo que es mayor el porcentaje de mujeres en progresión premenopáusicas, 9,9% frente al 7,1% de mujeres menopáusicas, sin alcanzar significación estadística, el porcentaje de éxitos son similares en ambas muestras alcanzando el 14%. (Gráfico 85).

**Gráfico 85: Distribución en porcentajes según evolución clínica y rango menopáusico**

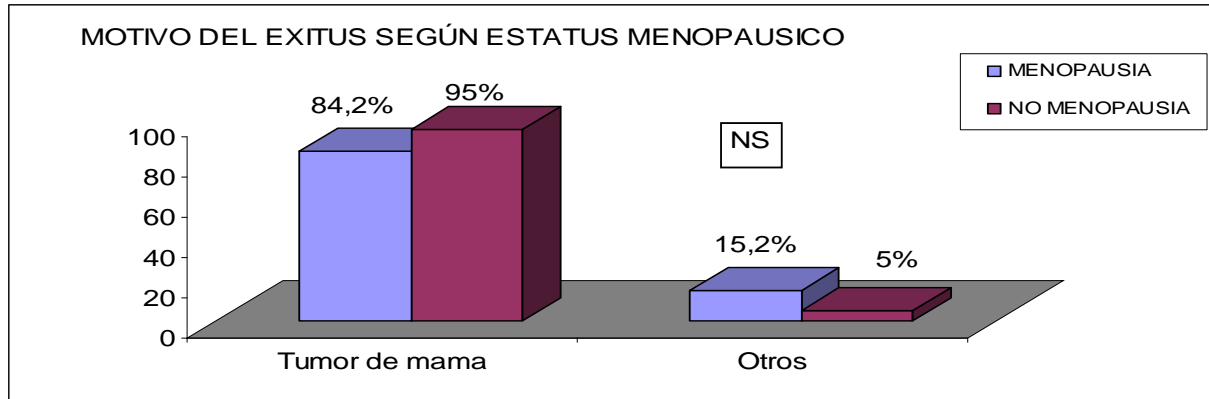


## 1.12. MOTIVO DEL ÉXITO

No se ha encontrado diferencia significativa, aunque en mujeres menopáusicas hay menor porcentaje de éxitos cuya causa

ha sido el tumor de mama; 84,8% frente al 95% de mujeres premenopáusicas. (Gráfico 86).

**Gráfico 86: Motivo del éxitus según estatus menopáusico**



## 2. ANALISIS DESCRIPTIVO UNIVARIANTE SEGÚN ESTATUS MENOPÁUSICO EN TUMORES DIAGNOSTICADOS EN CONSULTA

### 2.1. TIPO HISTOLÓGICO

No se encuentra diferencia significativa al analizar los tipos histológicos en tumores procedentes de consulta en mujeres menopáusicas frente a premenopáusicas; en ambos grupos es el carcinoma ductal infiltrante el de mayor porcentaje; 87,3% menopáusica y 84% no menopáusicas.

El carcinoma intraductal aparece en un 10,3% en mujeres premenopáusicas cifra mayor que el 6,1% de menopáusica, pero esta diferencia no alcanza la significación estadística.

### 2.2. GRADO DE DIFERENCIACIÓN

No existe diferencia significativa al comparar esta variable en ambos grupos, ya que mantienen porcentajes similares, los distintos grados de diferenciación.

## 2.3. TAMAÑO TUMORAL

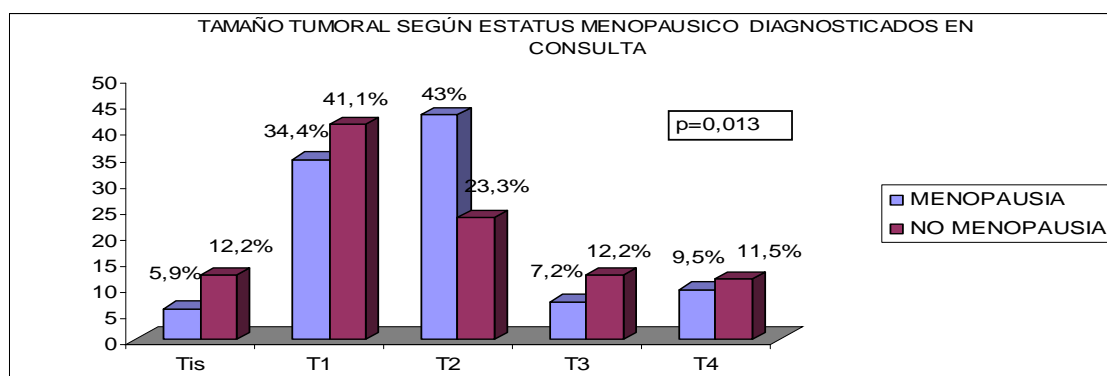
Se encuentra diferencia estadísticamente significativa con un  $p = 0,013$ , con un tamaño de efecto moderado (0,202) al comparar los siguientes tamaños tumorales: (Gráfico 87)

- Mayor porcentaje de tumores T2 (2-5cm) en mujeres menopáusicas, 43% vs 23,3% no menopáusicas.
- El tumor no palpable (Tis) es mayor en mujeres no menopáusicas (12,2%), frente al 6% en menopausia.

**Tabla 60: Significación estadística al comparar porcentaje de pacientes de consulta según rango menopáusico y tamaño del tumor**

	MENOPAUSIA	PREMENOPAUSIA	P
Tis	5,9%	12,2%	0,013
T1	34,4%	41,1%	
T2	43%	23,3%	0,013
T3	7,2%	12,2%	
T4	9,5%	11,5%	

**Gráfico 87: Distribución de pacientes de consulta según rango menopáusico y tamaño del tumor**



## 2.4. GANGLIOS AFECTOS

Al comparar el número de ganglios infiltrados no se observa diferencia significativa. Sin embargo es mayor el porcentaje de N0 en pacientes premenopáusicas 52% frente al 42%, y se encuentra mayor número de tumores N1, N2, N3 en estado menopáusico, pero sin alcanzar  $p < 0,05$



## 2.5. METASTASIS

Tampoco se encuentra diferencia significativa al analizar esta variable, manteniéndose porcentajes similares.

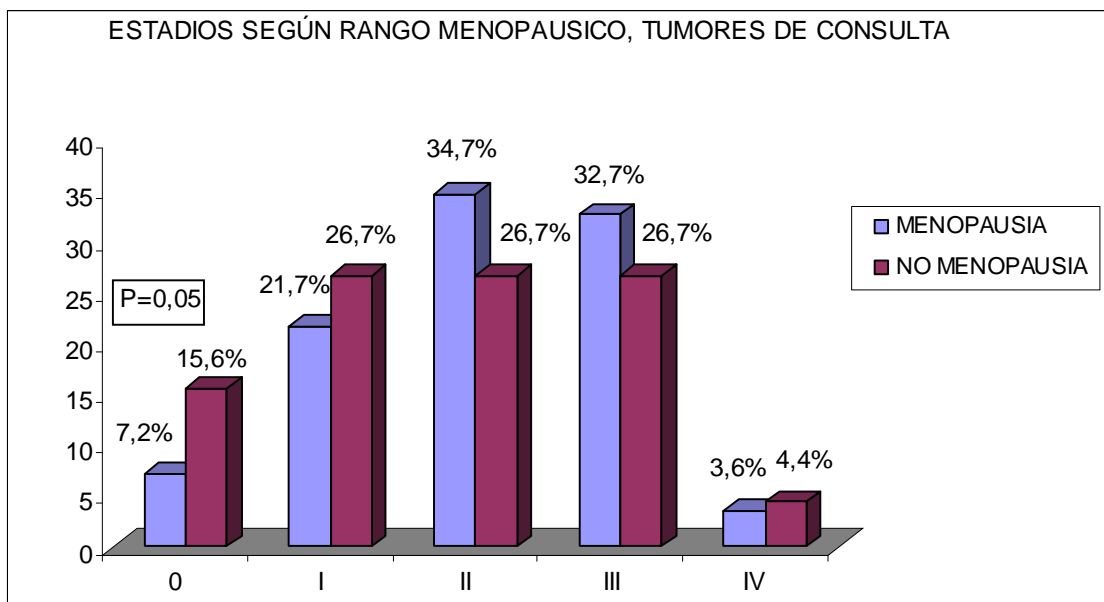
## 2.6. ESTADIO PATOLÓGICO

Se encuentra diferencia significativa al comparar para  $p < 0,05$  con un tamaño de efecto leve 0,155, al comparar el estadio 0, siendo el porcentaje mayor en pacientes premenopáusicas 15,6% frente al 7% de mujeres postmenopáusicas, en el resto de estadios no se ha encontrado diferencia significativa aunque los porcentajes de estadios avanzados II, III, han sido mayores en mujeres menopáusicas.

*Tabla 61: Significación estadística al comparar porcentajes en pacientes de consulta según rango menopáusico y estadio*

ESTADIO	MENOPAUSIA	NO MENOPAUSIA	P
0	7,2%	15,6%	0,05
I	21,7%	26,7%	
II	34,7%	26,7%	
III	32,7%	26,7%	
IV	3,6%	4,4%	

**Gráfico 88: Distribución de pacientes en porcentajes de consulta según rango menopáusico y estadio**



## 2.7. INMUNOHISTOQUÍMICA

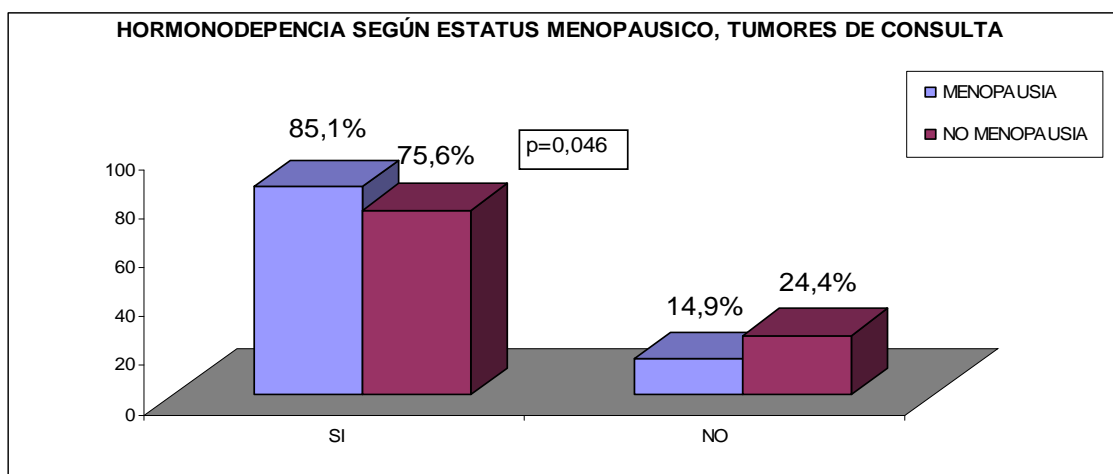
### 2.7.1. RECEPTORES HORMONALES

Existe diferencia significativa en el mayor porcentaje de tumores hormonodependientes en mujeres menopáusicas 85,1% frente al 75,6% no menopáusicas, con un  $p = 0,046$ , con tamaño de efecto leve 0,116. (Gráfico 89)

**Tabla 62: Significación estadística al comparar porcentajes de pacientes de consulta según rango menopáusico y hormonodependencia del tumor.**

Hormonodependencia	CONSULTA	PROGRAMA	P
SI	85,1	75,6	0,046
NO	14,9	24,4	

**Gráfico 89: Distribución de pacientes de consulta según rango menopáusico y hormonodependencia del tumor:**



### **2.7.2. RECEPTORES DE ESTROGENOS**

Aunque se encuentra un mayor porcentaje de tumores RE (+++) en pacientes menopáusicas y por el contrario un mayor número de RE (-) en pacientes premenopáusicas no se ha encontrado diferencia estadísticamente significativa.

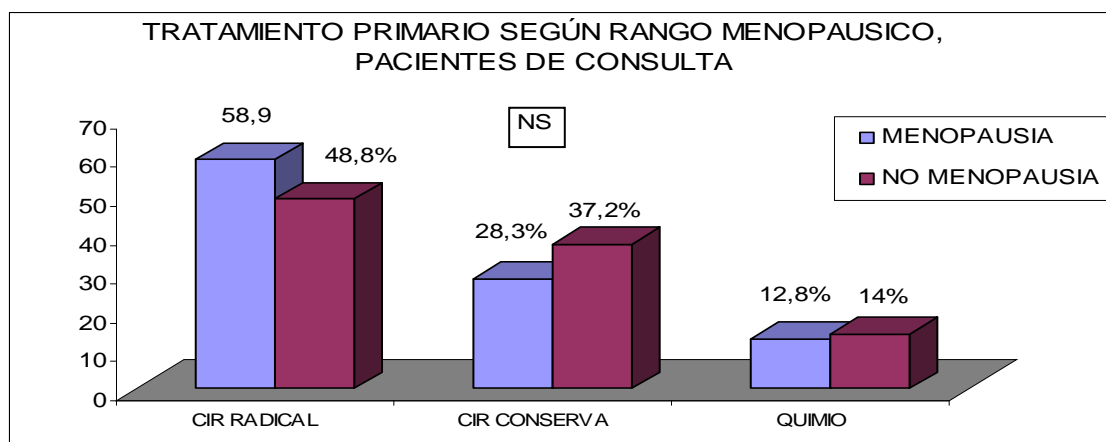
### **2.7.3. RECEPTORES DE PROGESTERONA**

No se ha encontrado diferencia significativa al comparar esta variable según estatus menopáusico

## **2.8. TRATAMIENTO PRIMARIO**

Es mayor el porcentaje de cirugía conservadora y quimioterapia en neoadyuvancia en pacientes premenopáusicas, pero no alcanza significación estadística. (Gráfico 90).

**Gráfica 90: Distribución de pacientes de consulta según rango menopáusico y tratamiento primario del tumor**



## 2.9. TRATAMIENTO ADYUVANTE

No se ha encontrado diferencia significativa al comparar los distintos esquemas terapéuticos en adyuvancia

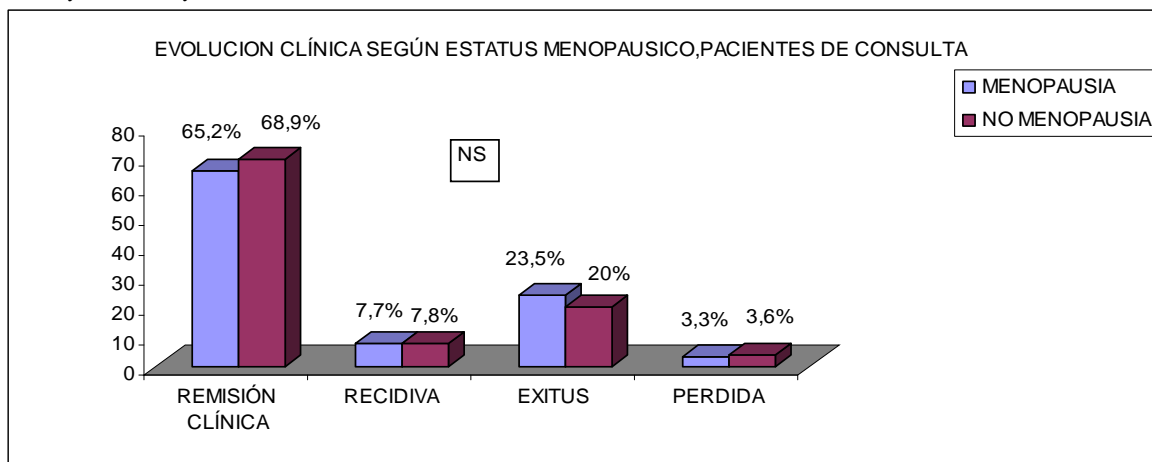
## 2.10. PORCENTAJES DE PACIENTES QUE HAN RECIBIDO SEGUNDA LÍNEA, TERCERA LÍNEA Y CUARTA LÍNEA DE TRATAMIENTO SEGÚN RANGO MENOPÁUSICO

No se ha encontrado diferencia significativa, en el análisis de dichas variables de 2ª, 3ª, 4ª línea de tratamiento al compararlas por estatus menopáusico en tumores diagnosticado en consulta.

## 2.11. ESTADO EVOLUTIVO

Tampoco se ha encontrado diferencia significativa entre el porcentaje de pacientes que se mantienen en remisión clínica 65,2% en menopausia vs 68,9% en no menopáusicas. Se observa que son similares el porcentaje de mujeres en progresión premenopáusicas, 7,7% frente al 7,8% de mujeres menopáusicas. El número de éxitos es algo mayor en mujeres menopáusicas 23,5% frente al 20% postmenopáusicas sin alcanzar diferencia significativa. (Gráfico 91).

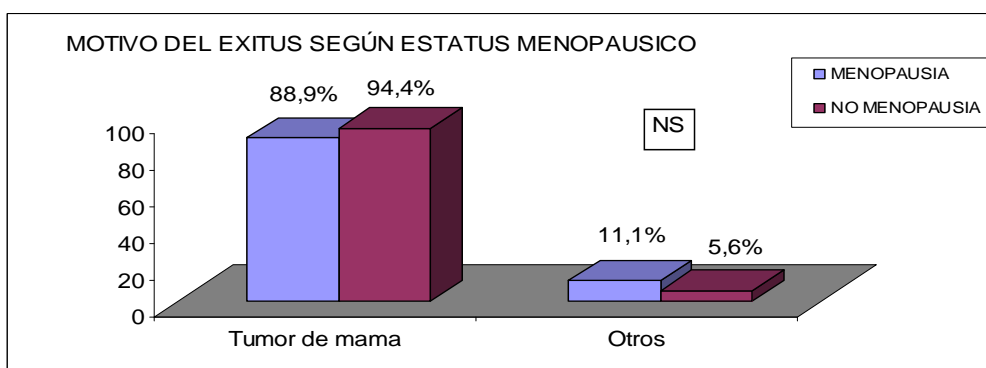
**Gráfico 91: Distribución de pacientes de consulta según rango menopáusico y estado evolutivo**



## 2.12. MOTIVO DEL ÉXITUS

No se ha encontrado diferencia significativa, aunque en mujeres menopáusicas hay menor porcentaje de éxitus cuya causa ha sido el tumor de mama; 88,9% vs 94,5% de mujeres premenopáusicas.

**Gráfico 92: Distribución de pacientes de consulta según rango menopáusico y motivo del éxitus**



### 3. ANALISIS DESCRIPTIVO UNIVARIANTE SEGÚN ESTATUS MENOPÁUSICO EN TUMORES DIAGNOSTICADOS EN EL PROGRAMA

#### 3.1. TIPO HISTOLOGICO

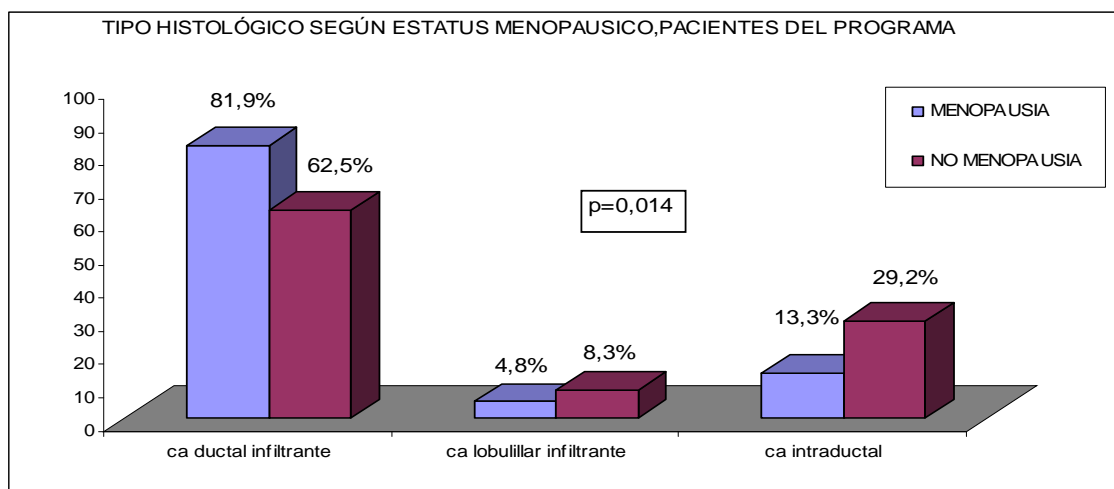
Existe diferencia significativa con  $p=0,014$ , con tamaño de efecto leve-moderado (0,190) en :

- En el mayor porcentaje de 82% de carcinoma ductal infiltrante en pacientes menopáusicas vs 62,5% no menopáusicas
- En el mayor porcentaje de intraductales 29,2% en pacientes premenopáusicas frente al 13,3% menopáusicas

**Tabla 63: Significación estadística al comparar porcentaje de pacientes del programa según rango menopáusico y tipo histológico:**

TIPO HISTOLÓGICO	Menopausia	Premenopausia	P
ca ductal infiltrante	81,9%	62,5%	0,014
ca lobulillar infiltrante	4,8%	8,3%	
ca intraductal	13,3%	29,2%	0,014

**Gráfico 93: Distribución de pacientes del programa según rango menopáusico y tipo histológico**



### 3.2. GRADO DE DIFERENCIACIÓN

No se ha encontrado diferencia significativa al analizar esta variable, encontrándose porcentajes semejantes en menopáusicas y premenopáusicas.

### 3.3. TAMAÑO TUMORAL

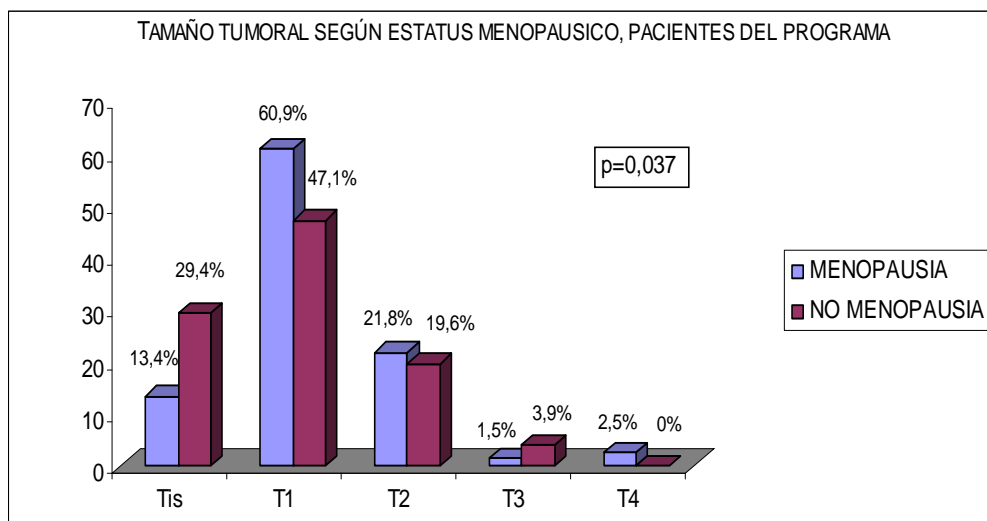
Encontramos significación estadística para  $p=0,037$  con un tamaño de efecto de leve-moderado (0,201), en los siguientes tamaños tumorales:

- Mayor porcentaje de tumores no palpables (Tis): 29,4% en mujeres no menopáusicas frente al 13,4% en menopausia
- El mayor porcentaje de tumores T1 (tamaño  $\leq 2\text{cm}$ ) 60,9 % en menopáusicas vs 47,1% premenopáusicas.

**Tabla 64: Significación estadística al comparar porcentaje de pacientes de consulta según rango menopáusico y tamaño del tumor**

	MENOPAUSIA	PREMENOPAUSIA	P
Tis	13,4%	29,4%	0,037
T1	60,9%	47,1%	0,037
T2	21,8%	19,6%	ns
T3	1,5%	3,9%	ns
T4	2,5%	0%	ns

**Gráfico 94: Distribución de pacientes del programa según rango menopáusico y tamaño tumoral:**



### 3.4. GANGLIOS AFECTOS

No se ha encontrado diferencia significativa al analizar esta variable en las 2 muestras analizadas (menopausia/ no menopausia)

### 3.5. METASTASIS

No se encuentra metástasis en el momento del diagnóstico en ninguna de las 2 muestras.

### 3.6. ESTADIO PATOLÓGICO

Al comparar el estadio según el rango menopáusico observamos significación estadística para  $p=0,001$ , con un tamaño de efecto leve-moderado de 0,261 en: (tabla 65).

- El mayor porcentaje de estadio I y II en menopausia 48%, 32% respectivamente frente al 33%, 19% de estadio I y II en no menopáusica
- El mayor porcentaje de estadio 0 en mujeres no menopáusicas 37,3 vs 13,4% en menopáusica

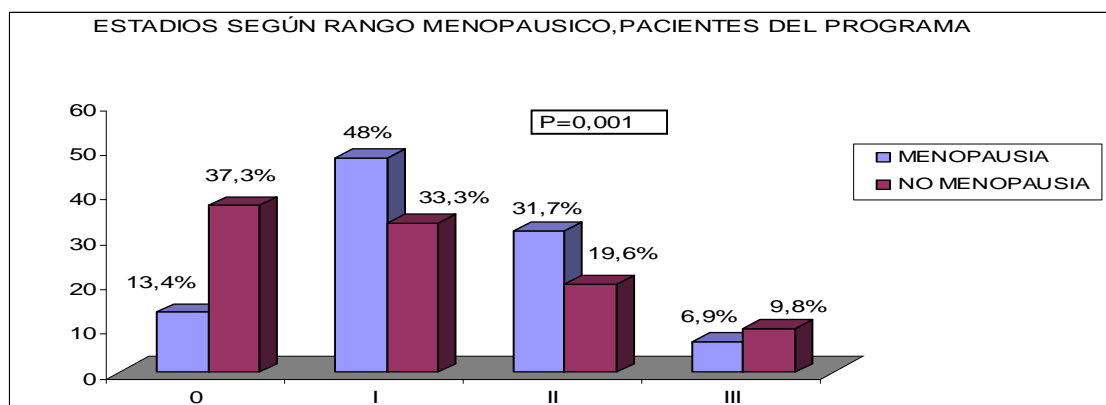
En el resto de estadios no se encuentra significación estadística

**Tabla 65: Significación estadística al comparar porcentaje de pacientes del programa según rango menopáusico y estadio patológico**

ESTADIO	MENOPAUSIA	NO MENOPAUSIA	P
0	27(13,4%)	19(37,3%)	0,001
I	97 (48%)	17(33%)	0,001
II	64(32%)	10(19%)	0,001
III	14	5	



**Gráfico 95: Distribución de pacientes del programa según rango menopáusico y estadio patológico**

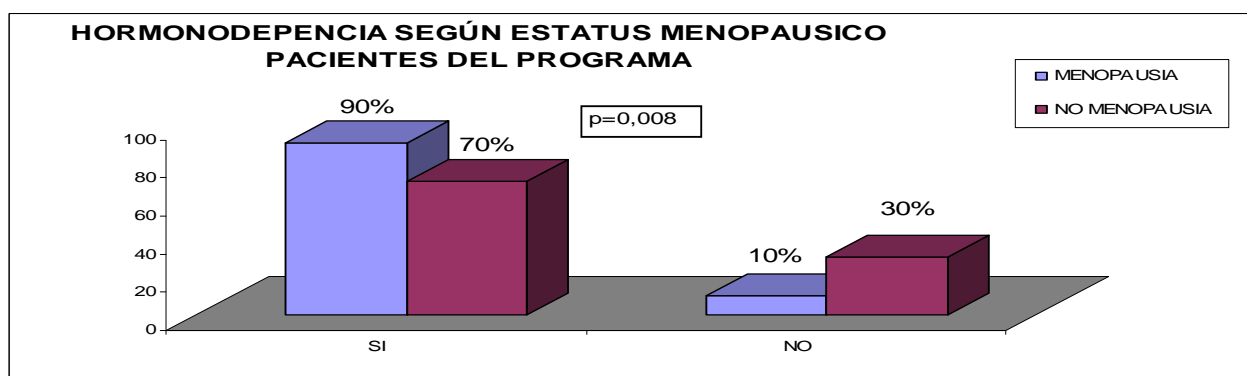


### 3.7. INMUNOHISTOQUÍMICA

#### 3.7.1. RECEPTORES HORMONALES

Existe diferencia significativa en el mayor porcentaje de tumores hormonodependientes en mujeres menopáusicas 90% frente al 70% no menopáusicas, con un  $p=0,008$ , con tamaño de efecto 0,238 (moderado-leve).

**Gráfico 96: Distribución de pacientes del programa según receptores hormonales y estado menopáusico**



#### 3.7.2 RECEPTORES DE ESTROGENOS.

Al comparar los porcentajes de tumores estrogenodependiente no se encuentra diferencia significativa, pero se observa un mayor número de tumores con receptores de estrógenos positivos en menopausia (77%), frente al 51% de no menopáusicas.

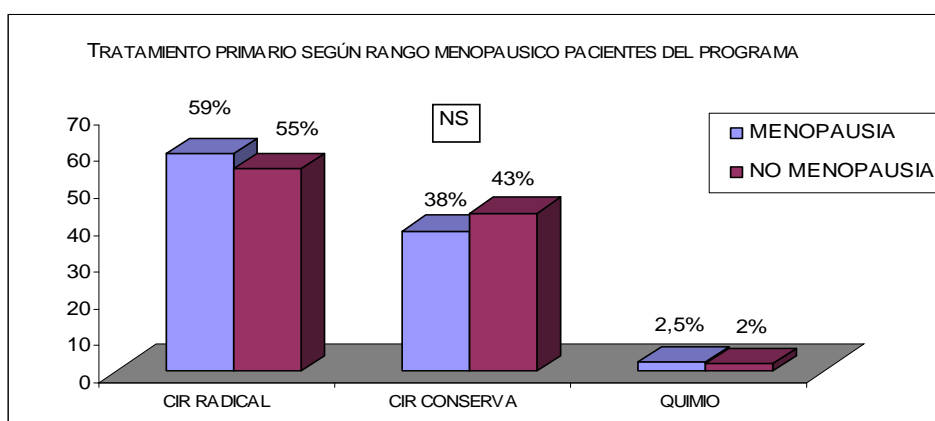
### 3.7.3. RECEPTORES DE PROGESTERONA

Tampoco se ha encontrado diferencia significativa, manteniendo porcentajes semejantes.

## 3.8. TRATAMIENTO PRIMARIO

Es mayor el porcentaje de cirugía conservadora en pacientes premenopáusicas, pero no alcanza significación estadística.

*Gráfico 97: Distribución de pacientes del programa según rango menopáusico y tratamiento primario del tumor*



## 3.9. TRATAMIENTO ADYUVANTE

No se encuentra diferencia significativa, al analizar los diferentes esquemas terapéuticos empleados en adyuvancia, cabe destacar el mayor porcentaje de hormonoterapia empleado en menopáusicas respecto a premenopáusicas (28% vs 19%)

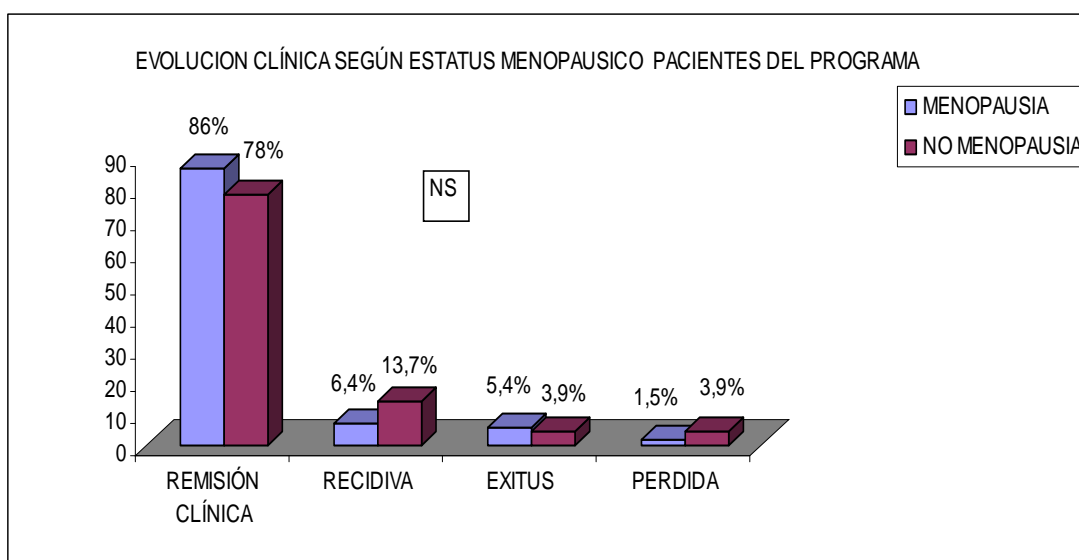
## 3.10. PORCENTAJE DE PACIENTES QUE HAN RECIBIDO SEGUNDA LÍNEA, TERCERA LÍNEA Y CUARTA LÍNEA DE TRATAMIENTO SEGÚN RANGO MENOPÁUSICO

No se ha encontrado diferencia significativa, en el análisis de dichas variables de 2ª, 3ª, 4ª línea de tratamiento al compararlas por estatus menopáusico en tumores diagnosticado en el programa

### 3.11. ESTADO EVOLUTIVO

Tampoco se ha encontrado diferencia significativa entre el porcentaje de pacientes que se mantienen en remisión clínica 86,6% en menopausia vs 78,4% en no menopáusicas. Se observa que el porcentaje de mujeres en progresión en premenopausia es mayor 13% frente al 6,4% de mujeres menopáusicas, con tendencia a alcanzar la significación estadística. El número de éxitos es algo mayor en mujeres menopáusicas 5,4% frente al 3,9% postmenopáusicas sin alcanzar diferencia significativa.

**Gráfico 98: Distribución de pacientes de programa según rango menopáusico y estado evolutivo**



### 3.12. MOTIVO DEL ÉXITUS

El 66% de los éxitos en mujeres menopáusicas han sido por el tumor de mama frente al 100% de los éxitos en premenopáusicas que murieron por el carcinoma de mama.

#### 4. ANALISIS MULTIVARIANTE SEGÚN RANGO MENOPÁUSICO

Como resultado de la regresión logística, realizando un análisis multivariante con aquellas variables que fueron estadísticamente significativas en el análisis univariante, se ha obtenido que la variable hormonodependencia es la que presenta mayor poder de discriminación entre el grupo de pacientes en menopausia y el grupo premenopausia procedentes de consulta o del cribado.

*Tabla 66: Resultado del análisis multivariante*

Variable	OR	I.C. 95%	P
Hormonodependencia	2,5	1,56-3,9	0,000

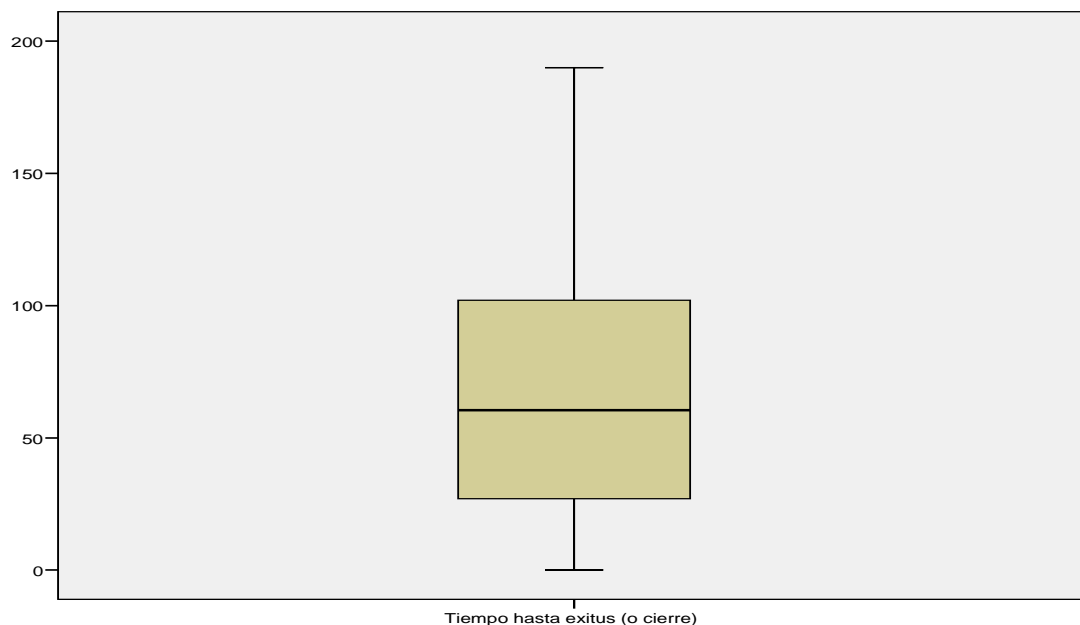
Se traduce que la probabilidad de presentar receptores hormonales positivos es 2,5 veces mayor teniendo menopausia

## D. ANALISIS DE SUPERVIVENCIA

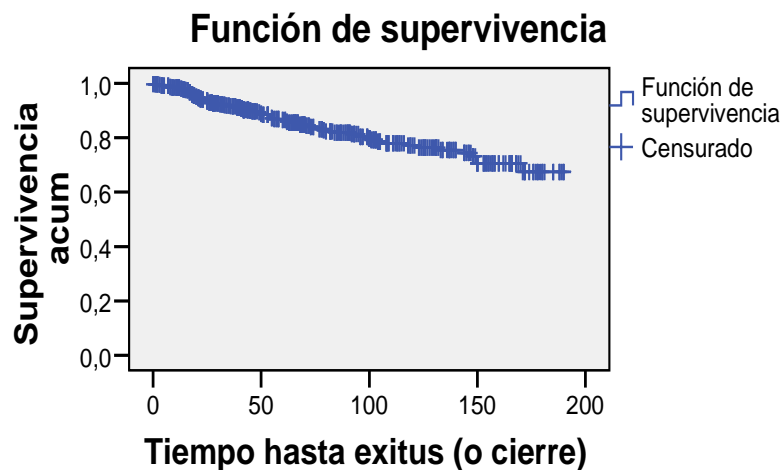
### 1. SUPERVIVENCIA GLOBAL de la muestra total

La mediana de supervivencia es de 60,50 meses (5,04 años); de toda la muestra donde el 25% sobrevive 27 meses o menos y el otro 75 % sobrevive más de 102, meses (8,5 años). La supervivencia a los 5 años (60 meses) es del 86%; del 77% a los 10 años (120 meses) y del 67% a los 15 años (180 meses) (Figura 12)

*Figura 12: Mediana de supervivencia*



*Figura 13: Curva de supervivencia con la muestra total: 565 pacientes*

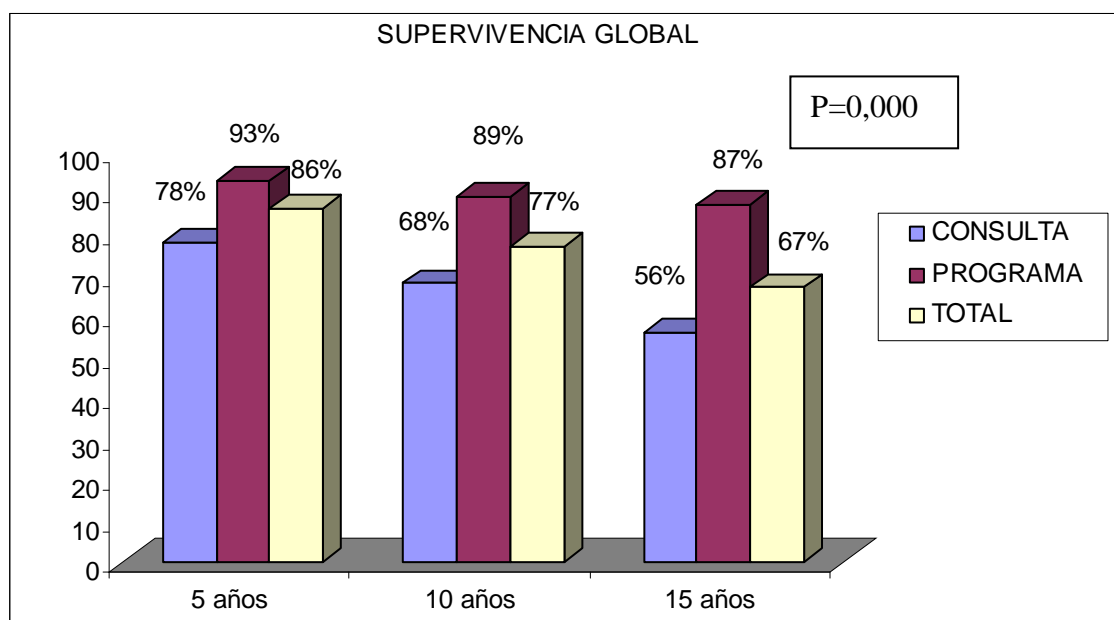


## 2. SUPERVIVENCIA GLOBAL según procedencia

Al comparar la supervivencia global de ambas muestras se observa que existe una diferencia estadísticamente significativa con  $p=0,000$  utilizando el método de comparación Log Rank (Mantel-Cox) a favor de una mayor supervivencia global en las pacientes diagnosticadas a través del programa.

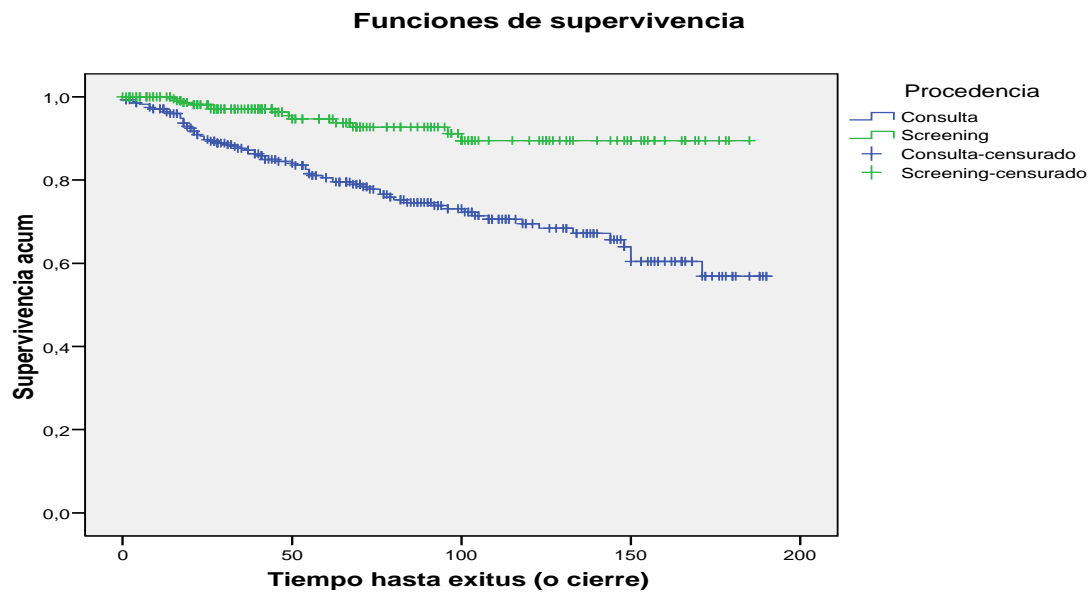
En el siguiente gráfico 99, se muestra la supervivencia a los 5 años, 10 años, 15 años, en ambas muestras y en el total de la población estudiada

**Gráfico 99: Supervivencia a los 5 años/10 años/ 15 años**



Se observa como la supervivencia global es mayor en las pacientes del cribado, a lo largo del tiempo, y los porcentajes de supervivencia son siempre menores en las pacientes de consulta.

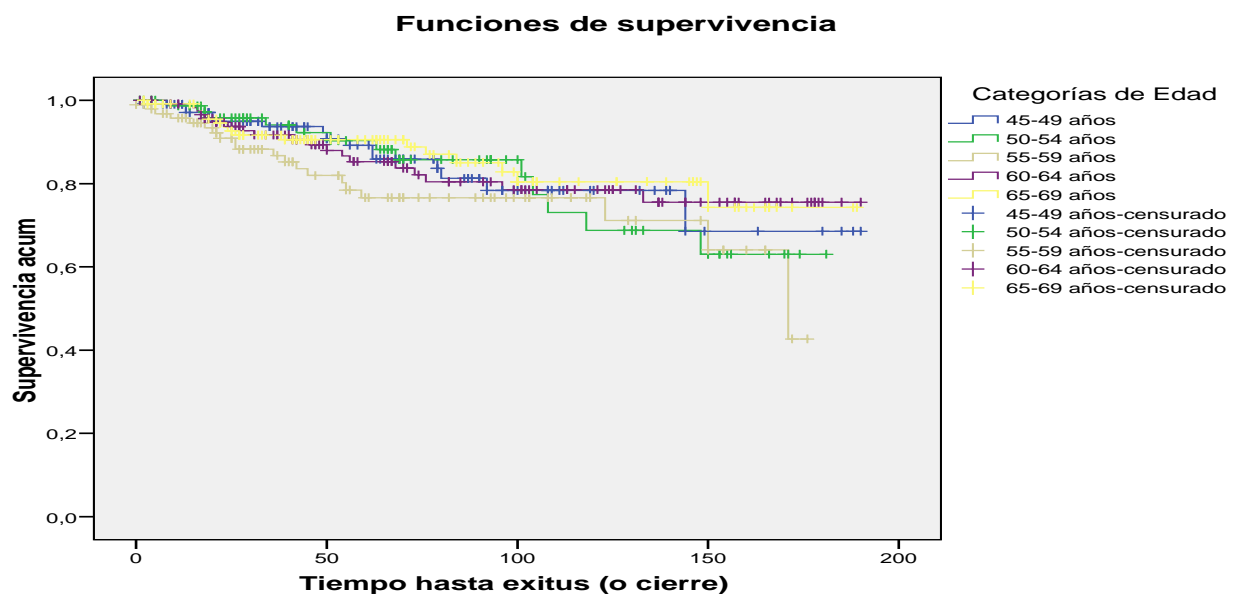
**Figura 14: Supervivencia Global según procedencia**



### 3. SUPERVIVENCIA GLOBAL por grupos de edad

Al comparar la supervivencia global por grupo de edades (quinquenos: 45-49; 50-54; 55-59; 60-64; 65-69 años). Utilizando las distintas comparaciones estadísticas; Log-Rank (Mantel-Cox), Breslow y Tarone -Ware no se ha encontrado diferencia significativa.

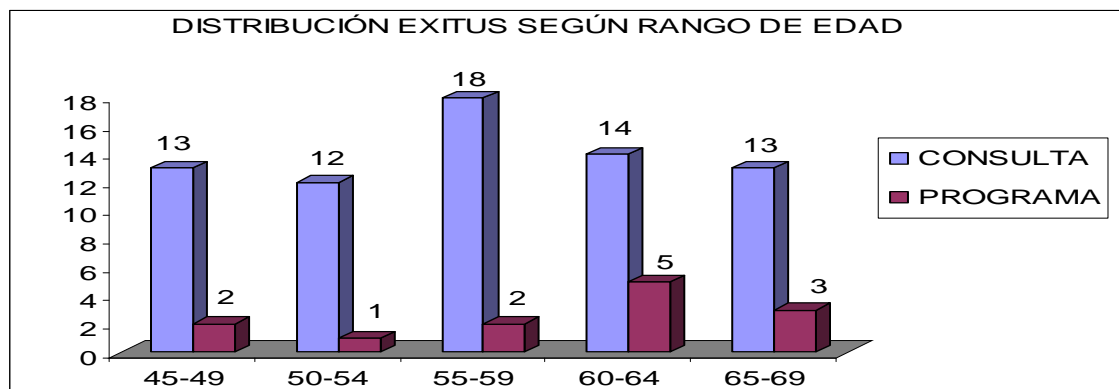
**Figura 15: Curva de supervivencia según rango de edad**



Como se observa en la figura 15; el grupo de edad de 55-59 años , son las que mantienen peor porcentaje de supervivencia.

Si analizamos los éxitos por grupo de edad se observa: que el grupo 55-59 años presenta mayor número de fallecimientos, en las pacientes de consulta, y en el programa es a la edad de 60-64 años donde se mueren más, pero sólo 2 casos (40%) fue por el tumor de mama

*Gráfico 100: Distribución de los éxitos según rango de edad*



## 4. ANALISIS UNIVARIANTE DE LOS FACTORES PREDICTIVOS DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL

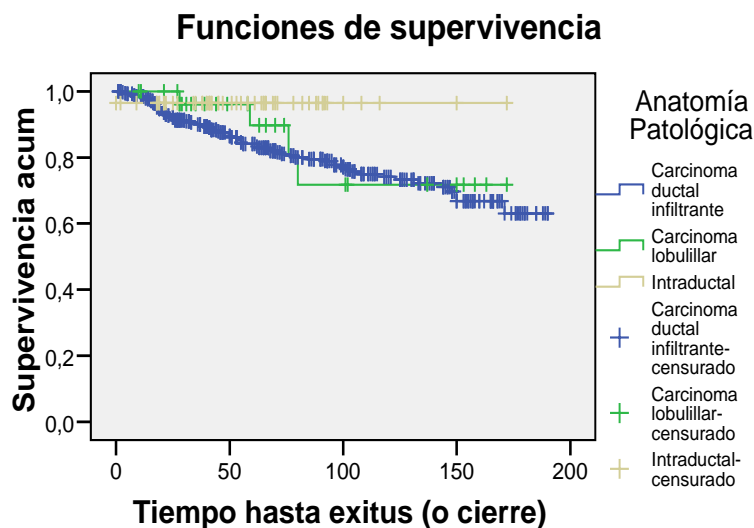
Se ha realizado el análisis estadístico de la influencia de los factores pronósticos más relevantes en cuanto a supervivencia global , en ambos grupos.

### 4.1. TIPO HISTOLÓGICO

Se analiza la supervivencia a lo largo del periodo de tiempo estudiado de los tumores carcinomas ductal infiltrante, lobulillar infiltrante y carcinomas in situ. Se desestima el resto de tipos histológicos, debido al escaso número que presentan para el análisis de la supervivencia. Se observa que no existe diferencia significativa al comparar la supervivencia de los tres tipos histológicos, sin embargo, como se observa en la figura 16, es claramente el carcinoma in situ el que muestra mejor supervivencia en los 16 años estudiado.



**Figura 16: Supervivencia Global según tipo histológico**

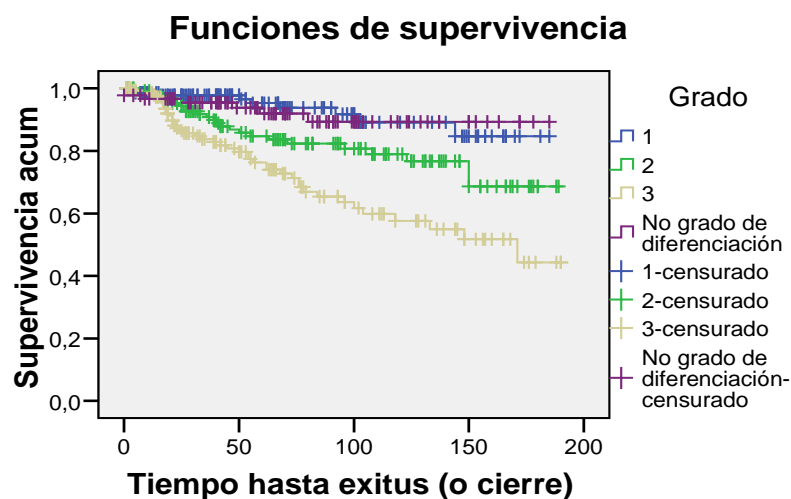


## 4.2. GRADO HISTOLÓGICO

La supervivencia global de las pacientes de ambos grupos, se ve influenciada significativamente según el grado de diferenciación del tumor (Log Rank  $p=0,000$ ). La mediana de supervivencia global para G1 es de 58,5 meses, para G2 es de 69,5 meses, y para G3 de 45 meses. (Figura 17)

Al realizar la regresión de cox y calcular la Hazard Ratio, se observa que la velocidad de llegada hasta la muerte es 4,22 veces más rápida en los tumores G3 y 2,1 veces más rápida en los G2 (IC 95% 1,9-9,3)

**Figura 17: Supervivencia Global según grado de diferenciación**

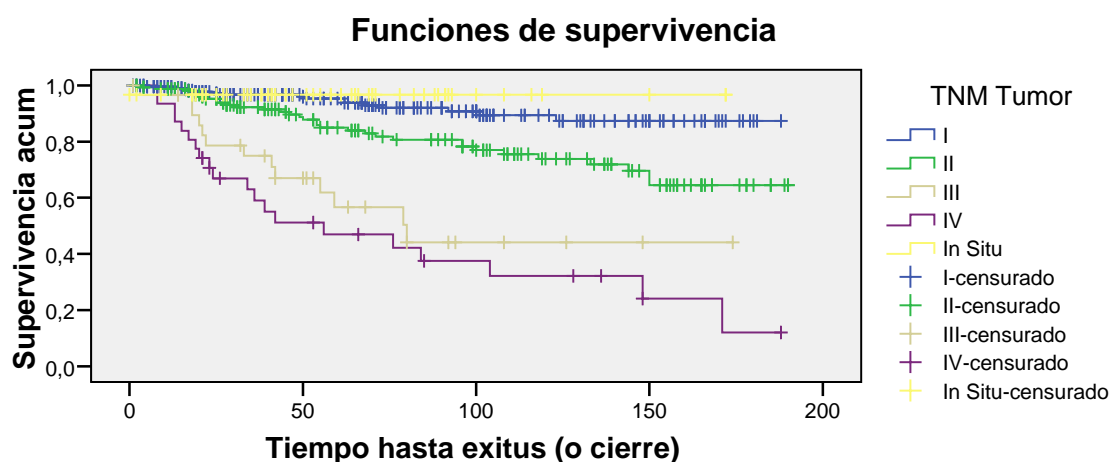


### 4.3. TAMAÑO TUMORAL

En la muestra total la supervivencia global disminuye notablemente a medida que aumenta el tamaño tumoral, principalmente al ser tamaño > 2cm. (Figura 18)

Las medianas de supervivencia global varía así: T1 es de 66 meses, T2 es 65 mese, T3: 50 meses, T4: 36 meses, existiendo diferencia significativa

*Figura 18: Supervivencia Global según tamaño tumoral*



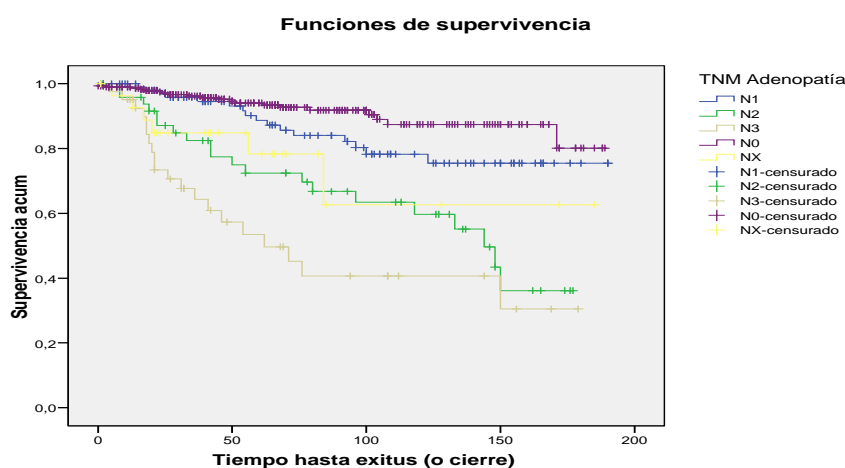
Al realizar la regresión de cox se observa que obtenemos una HR (hazard ratio) para de 19,5 para T4 con IC 95% (4,5-83,5). Esto significa que la velocidad de llegada hasta la muerte es 19,5 veces más rápida en los tumores T4, frente a la HR de los tumores menores de 2cm T1 , que es de 1,6 (IC 95% 0,388-7,34).

### 4.4. AFECTACION GANGLIONAR PATOLÓGICA

A medida que aumenta el número de ganglios axilares positivos disminuye la supervivencia, al comparar las supervivencias globales según el estadificación ganglionar, empleando Long Rank , observamos que existe diferencia significativa para  $p= 0,000$ . (Figura 19). La mediana para N0 es de 77 meses, para N1 70 meses, N2 66 meses, N3 32 meses, Nx 50 meses

El HR para N3 es de 2,3 (IC 95% 0,9-5,9); es decir la velocidad de llegada hasta la muerte es de 2,3 veces más rápida para N3, frente a HR de N0 que es de 0,278 ( IC 95% 0,112-0,689).

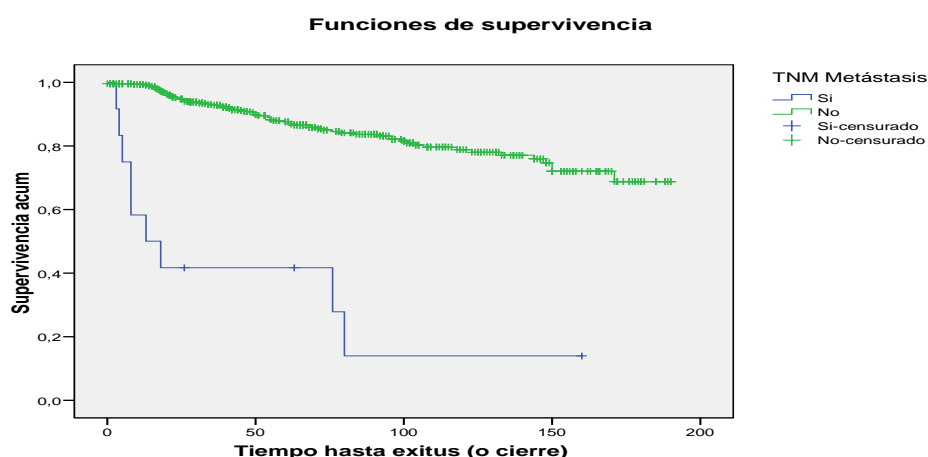
**Figura 19: Supervivencia Global según afectación ganglionar**



## 4.5. METASTÁSIS

Al comparar la supervivencia global según la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico, mediante Long Rank, se observa que existe una diferencia estadísticamente significativa para  $p=0,000$ . La mediana de supervivencia para M0 ES DE 61,5 meses, y para M1 es de 15,5 meses. (Figura 20)

**Figura 20: Supervivencia Global según existencia de metástasis**

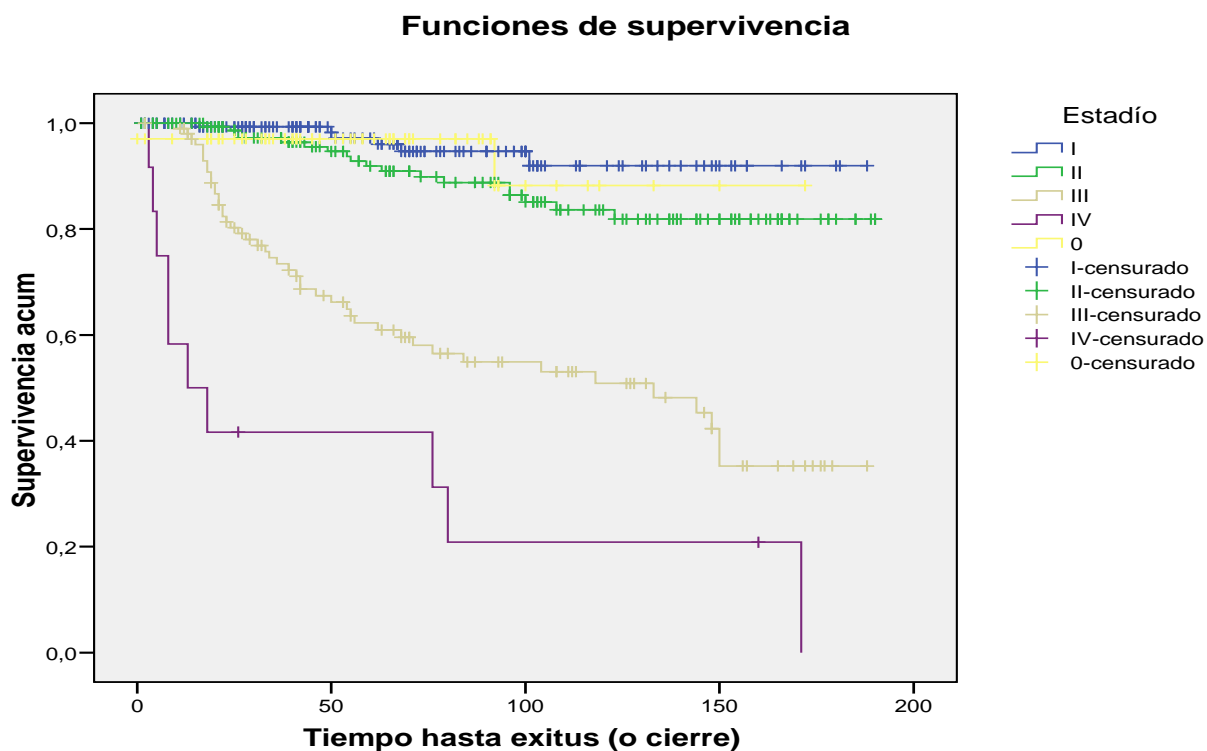


Al calcular la HR para M1 , es de 9,4( IC 95% 4,6-18,8), es decir la velocidad con que llega a la muerte es 9,4 veces más rápida cuando existen metástasis en el momento del diagnóstico.

## 4.6. ESTADIFICACIÓN PATOLÓGICA

Es altamente significativo la menor supervivencia en los carcinomas en estadio III y IV, para  $p=0,000$ .

*Figura 21: Supervivencia Global según ESTADIFICACIÓN PATOLÓGICA*



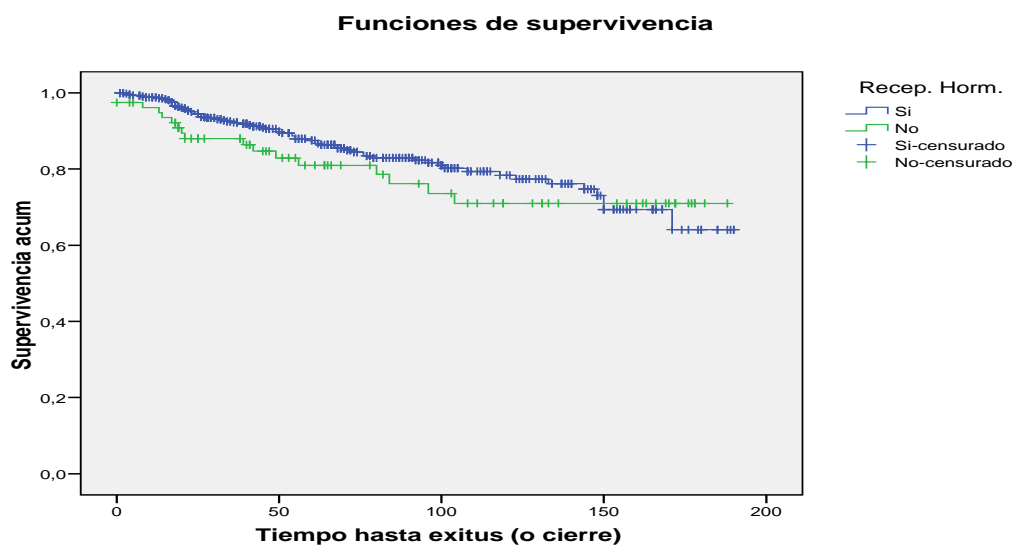
El HR para el estadio IV es de 24,3 (IC 95% 6,6-88,9), es decir la velocidad con que llega a la muerte es 24 veces más rápido en estadio IV frente al HR en estadio I que es de 0,725. (IC 95% 0,181-2,901).

## 4.7. INMUNOHISTOQUÍMICA

### 4.7.1. RECEPTORES HORMONALES:

No se ha encontrado diferencia estadísticamente significativa al comparar la supervivencia global entre los tumores hormonodependientes y no hormonodependientes. La mediana de los tumores hormonodependientes es de 59 meses, y no hormonodependientes es de 64 meses. (Figura 22).

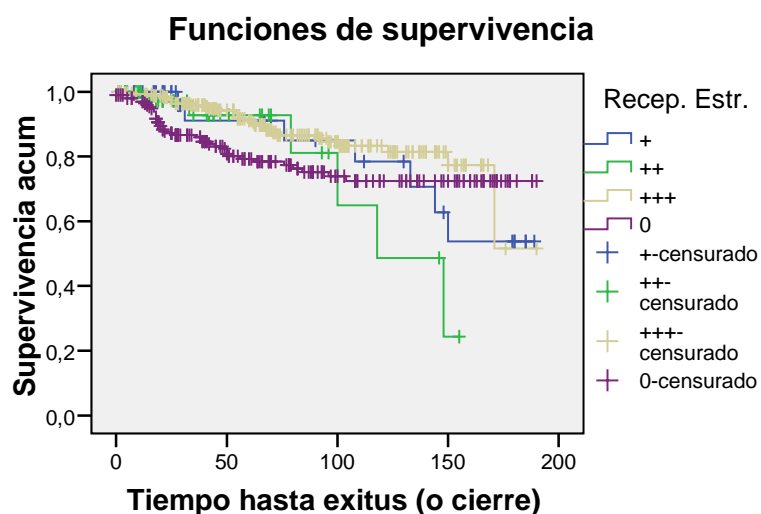
*Figura 22: Supervivencia Global según hormonodependencia*



### 4.7.2. RECEPTORES DE ESTROGENOS

El estado de los receptores de estrógenos influye significativamente en el pronóstico de la enfermedad en toda la muestra, utilizando los métodos de comparación de supervivencia Breslow y Taren -Ware, con un  $p=0,002$  y  $0,012$  respectivamente, así la supervivencia es mayor en los tumores con receptores de estrógenos con mayor positividad (+++);

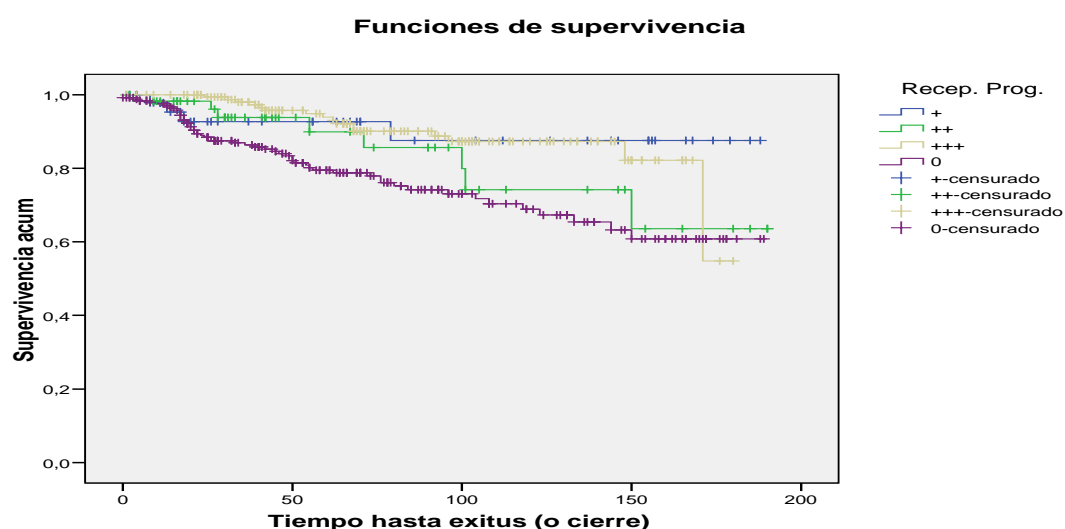
**Figura 23: Supervivencia Global según estrogendependencia**



#### **4.7.3. RECEPTORES DE PROGESTERONA**

El estado de los receptores de progesterona influye significativamente en el pronóstico de la enfermedad, si son negativos a receptores de progesterona, tiene peor supervivencia, la supervivencia global mayor es para tumores RP +. El HR para RP+ es de 0,347 (IC 0,125-0,958)

**Figura 24: Supervivencia Global según estrogendependencia**

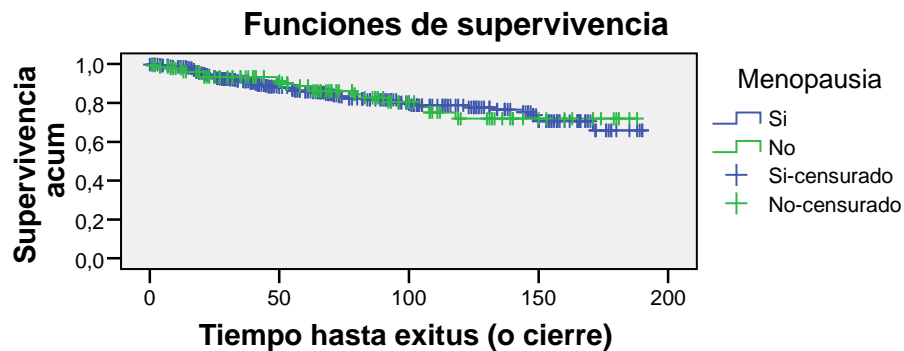


#### **4.8. MENOPAUSIA**

El rango menopáusico en el momento del diagnóstico no influye en el pronóstico de la enfermedad de la muestra total. No hay

diferencias significativas al comparar la supervivencia global entre mujeres pre y postmenopáusicas, sin embargo según se observa en la gráfica de Kaplan -Meire. Al superar los 175 meses de seguimiento la supervivencia disminuye algo más rápidamente en las mujeres postmenopáusicas.

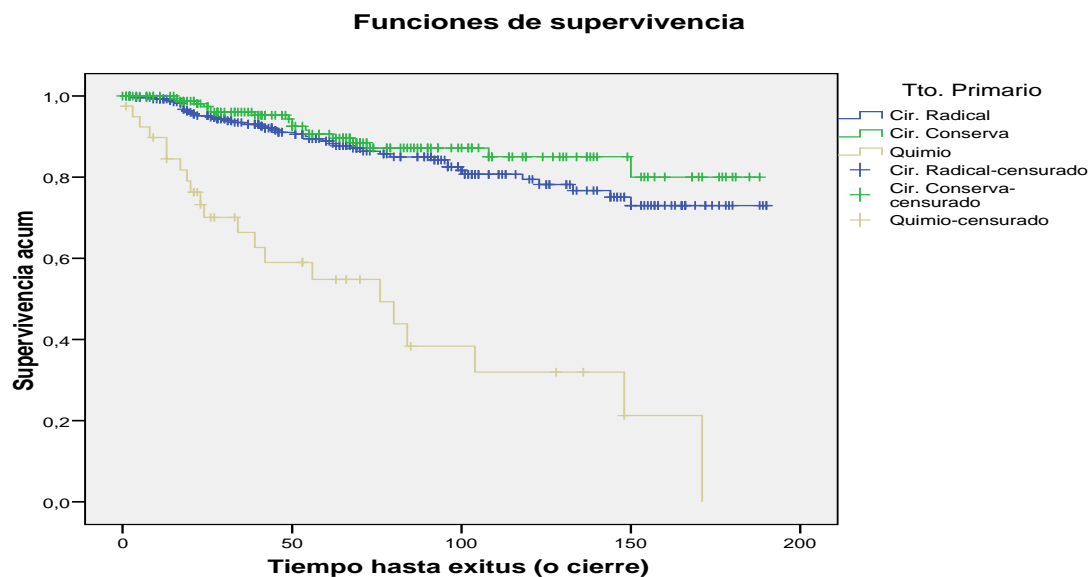
**Figura 25: Supervivencia Global según rango menopáusico**



#### 4.9. TRATAMIENTO PRIMARIO

Existe diferencia estadísticamente significativa al comparar la supervivencia global según el tipo de tratamiento primario utilizado. Así se observa que la supervivencia global disminuye de forma significativa desde los primeros meses de tratamiento al usar el esquema terapéutico de quimioterapia en neoadyuvancia.

**Figura 26: Supervivencia Global según tratamiento primario**

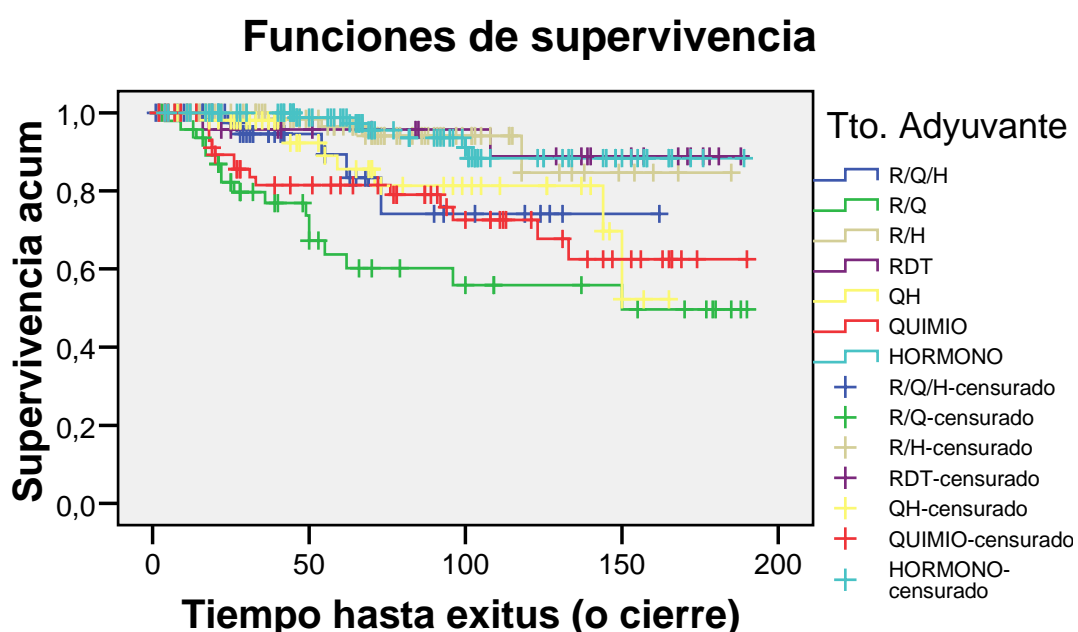


La mediana para la cirugía radical es de 65 meses, la mediana para la cirugía conservadora es de 58 meses, y para la quimioterapia es de 30 meses. La HR para tratamiento primario con quimioterapia es de 4,09 (IC 2,7-7,07) es decir la velocidad de llegada al éxitus es 4,09 veces más rápida si se ha usado quimioterapia en neoadyuvancia. (Figura 26)

#### 4.10. TRATAMIENTO ADYUVANTE

El tratamiento con radioterapia, o radioterapia con hormonoterapia complementaria incrementa significativamente la supervivencia para  $p=0,000$ . También observamos que la hormonoterapia en adyuvancia presenta las mejores supervivencias globales. Los esquemas terapéuticos con quimioterapia y radioterapia presentan las peores tasas de supervivencia, así a los 180 meses del diagnóstico han sobrevivido el 50% de las pacientes que han recibido quimioterapia seguido de radioterapia. Así al calcular la HR para el esquema quimioterapia y radioterapia complementaria es de 7,93 es decir, la velocidad con la que llega a la muerte las pacientes que reciben este esquema terapéutico es 7,93 más rápido frente a aquellas que no reciben quimioterapia (Figura 27)

*Figura 27: Supervivencia Global según tratamiento complementario*

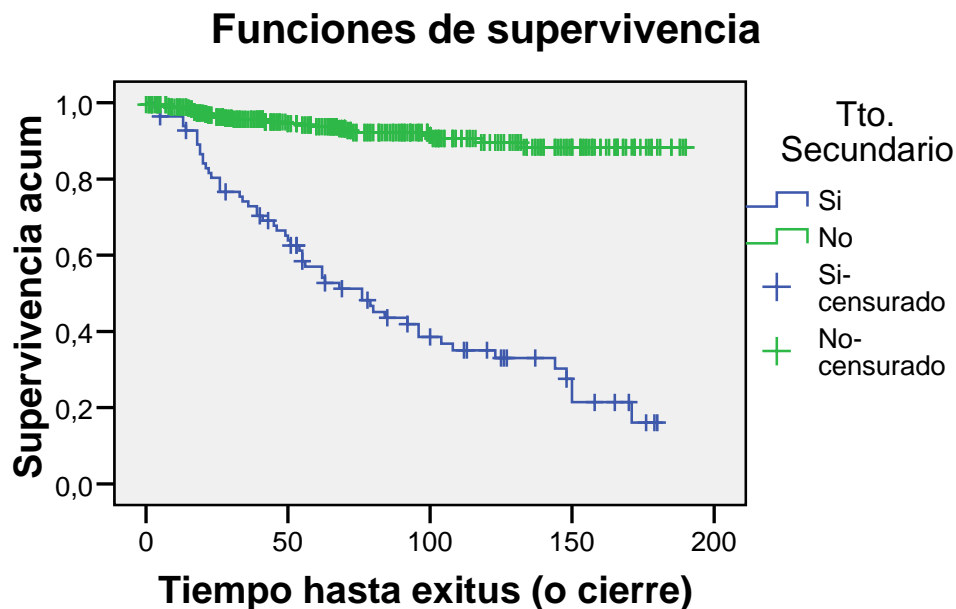




#### 4.11. TRATAMIENTO 2ª LINEA

La supervivencia global es menor en aquellas pacientes que han necesitado tratamiento de 2ª línea, la diferencia entre las supervivencias es altamente significativa para  $p > 0,000$ . El HR para las pacientes que recibieron tratamiento de segunda línea es de 9,64, es decir la velocidad con la que llegan a la muerte las pacientes que reciben tratamiento de segunda línea es 9,64 veces mayor que las que no lo necesitaron. (Figura 28)

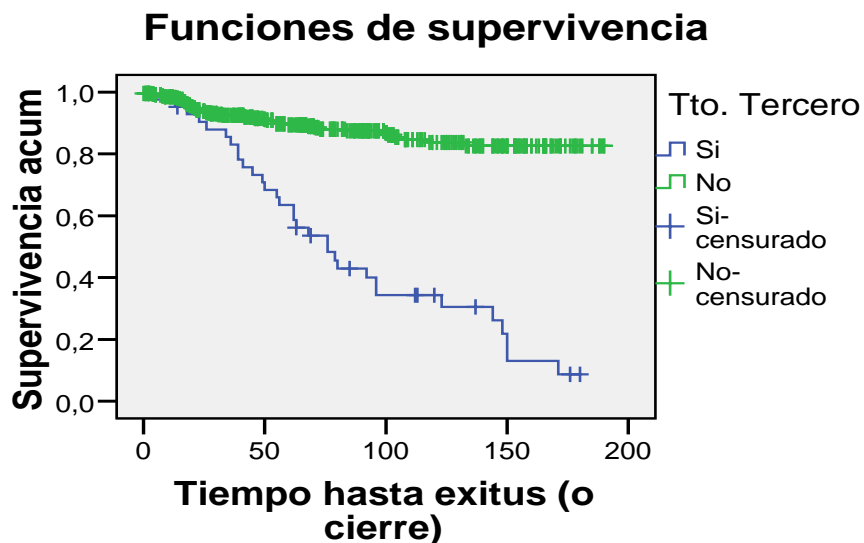
*Figura 28: Supervivencia Global según segunda línea de tratamiento*



#### 4.12. TRATAMIENTO DE TERCERA LINEA

La supervivencia global es menor en aquellas pacientes que han necesitado tratamiento de 3ª línea, la diferencia entre las supervivencias es altamente significativa para  $p > 0,000$ . El HR para las pacientes que recibieron tratamiento de tercera línea es de 6,2 (IC 95% :3,9-9,6), es decir la velocidad con la que llegan a la muerte las pacientes que reciben tratamiento de segunda línea es 6,2 veces mayor que las que no lo necesitaron. (Figura 29).

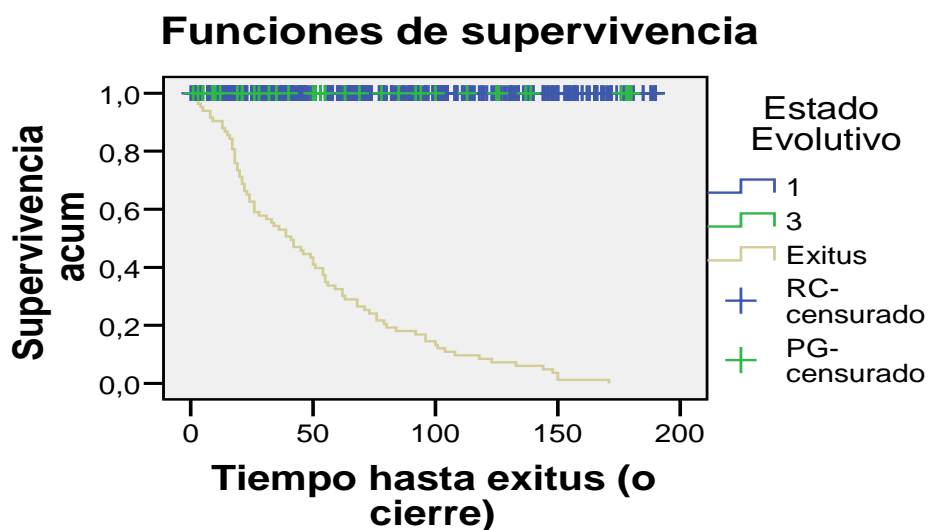
*Figura 29: Supervivencia Global según tercera línea de tratamiento*



#### 4.14. TRATAMIENTO DE 4ª LINEA

La supervivencia global es menor en aquellas pacientes que han necesitado tratamiento de 4ª línea, la diferencia entre las supervivencias es altamente significativa para  $p < 0,000$ . El HR para las pacientes que recibieron 4ª línea de tratamiento es de 5,6 (IC 95% : (3,4-9,1)), es decir la velocidad con la que llegan a la muerte las pacientes que reciben tratamiento de cuarta línea es 5,2 veces mayor que las que no lo necesitaron. (Figura 30)

*Figura 30: Supervivencia Global según cuarta línea de tratamiento*



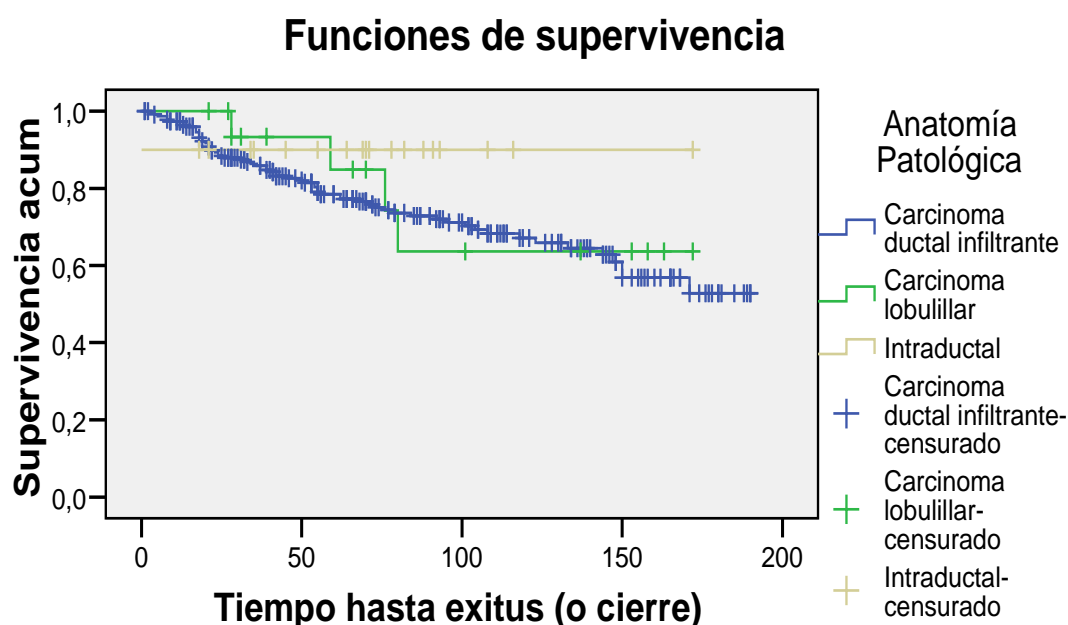
## 5. ANALISIS UNIVARIANTE de los factores predictivos de la supervivencia global según procedencia.

### 5.1. TIPO HISTOLÓGICO

Esta comparación no es valorable con todos los tipos histológico, por la escasa prevalencia de la mayoría; así se ha comparado si existe diferencias significativas en la supervivencia global de los carcinomas ductal infiltrante, carcinoma lobulillar infiltrante y carcinomas in situ, sin encontrarse diferencias significativas en ninguna de las 2 poblaciones analizadas.

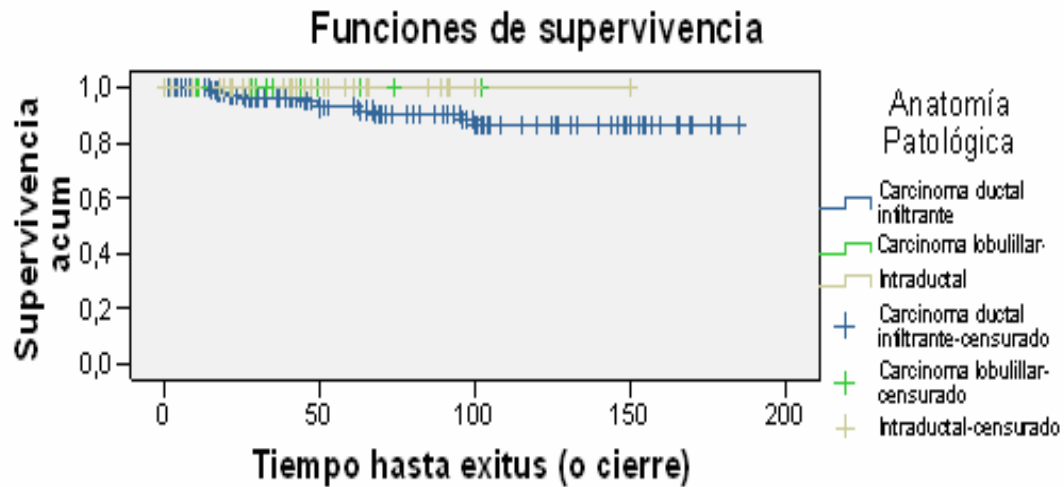
El carcinoma in situ se asocia a mejor supervivencia, pero no es significativo. En los tumores procedentes de consulta, la supervivencia es superior en los carcinomas lobulillares infiltrantes frente a los ductales infiltrantes en los primeros 5 años, pero va disminuyendo progresivamente igualándose. (Figura 31 y 32).

*Figura 31: Curva de SUPERVIVENCIA según tipo histológico tumores consulta*



En los tumores diagnosticados en el programa no ha existido ningún caso de éxitos en los carcinomas in situ, ni lobulillares infiltrante.

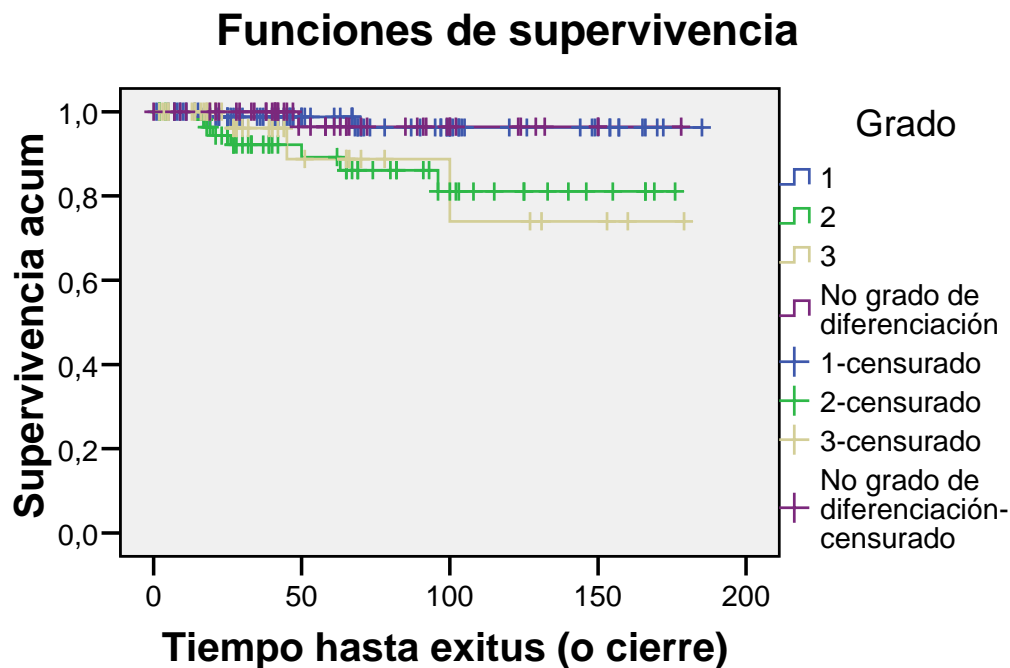
**Figura 32: Curva de supervivencia (SPV) según tipo histológico en tumores procedente del programa**



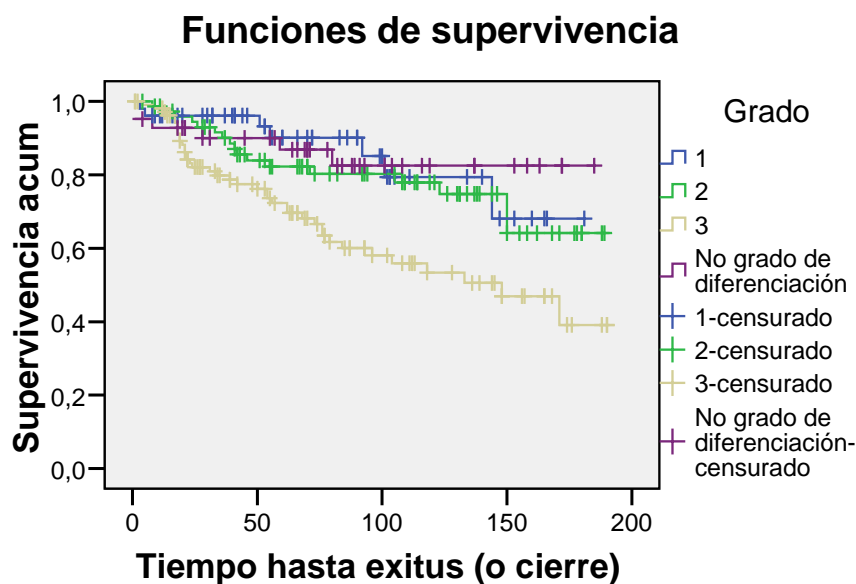
## 5.2. GRADO HISTOLOGICO

En ambas muestras la supervivencia global disminuye si el tumor presenta un grado de diferenciación G3, en el caso de las pacientes diagnosticadas en consulta alcanza una  $p < 0,02$ , y en el caso de las pacientes del programa la  $p < 0,04$ . (Figuras 33 y 34).

**Figura 33: Curva de SPV GLOBAL SEGÚN GRADO : TUMORES DEL CRIBADO**



**Figura 34: Curva de SPV GLOBAL SEGÚN GRADO: TUMORES DE CONSULTA**

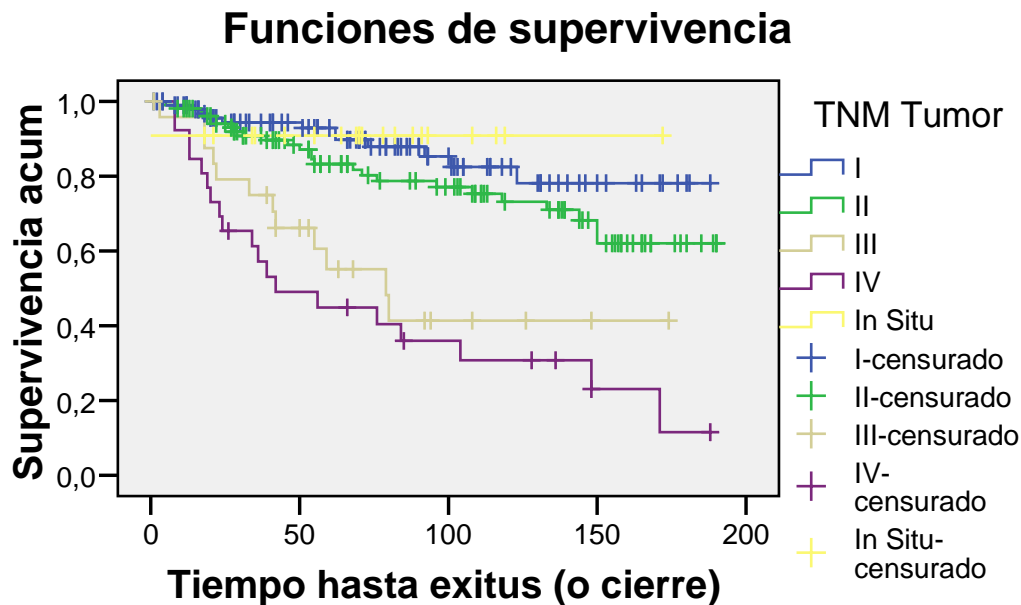


Al realizar el análisis estadístico regresión de cox se observa, que en los tumores diagnosticados en consulta G3 presentan HR de 2,9 (IC 95%: 1,2-6,9), frente a la HR 5,1 (IC 95% :0,53-50,6) de los tumores del programa; es decir en ambas muestras la velocidad de llegada al éxitus es superior en los tumores G3.

### 5.3. TAMAÑO TUMORAL

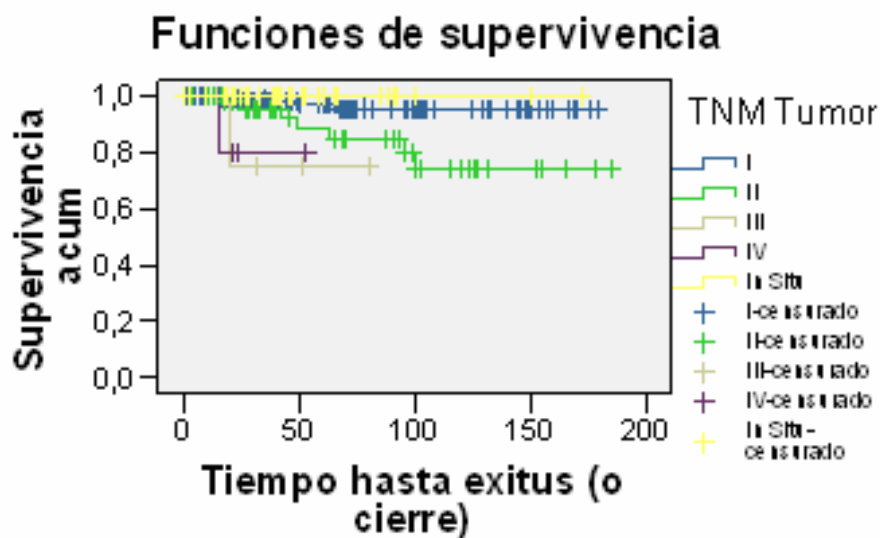
En ambos grupos de pacientes, la supervivencia global disminuye notablemente si el tumor es mayor de 2cm, siendo altamente significativo la comparación de supervivencias para  $p=0,000$  en ambas series. (Figuras 34 y 35).

**Figura 34: Curva de SUPERVIVENCIA según tamaño tumoral para pacientes de CONSULTA**



Al realizar el análisis de Regresión de Cox se observa que el HR para tumores localmente avanzados ( T4) es de 8,5 con IC 95% (1,9-36,6), , es decir la velocidad de llegada a la muerte es 8,5 veces más rápida en tumores T4 diagnosticados en consulta.

**Figura 35: Curva de SUPERVIVENCIA según tamaño tumoral diagnosticados por el programa.**

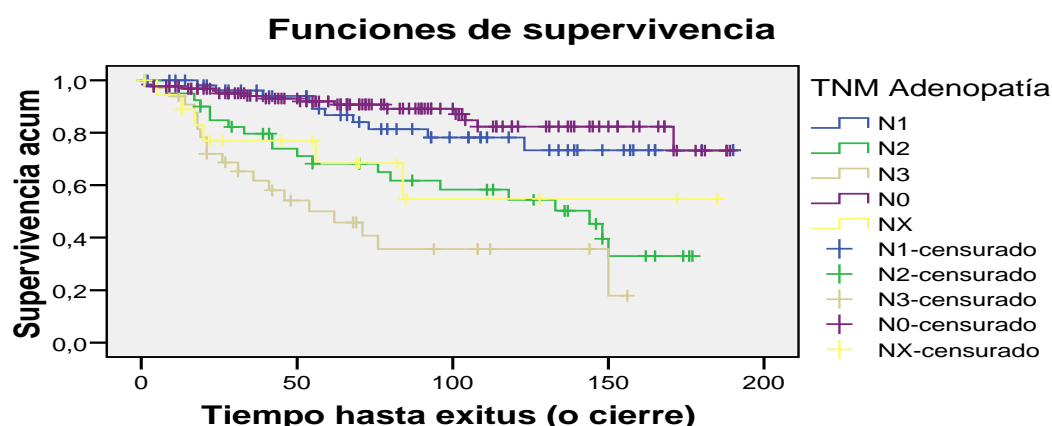


Destaca en esta figura 35 que los tumores mayores de T2 (2-5 cm) viven más los diagnosticados en el programa ; así a los 150 meses años viven 77%, frente al 64 % de supervivencia a los 150 meses de los tumores de consulta.

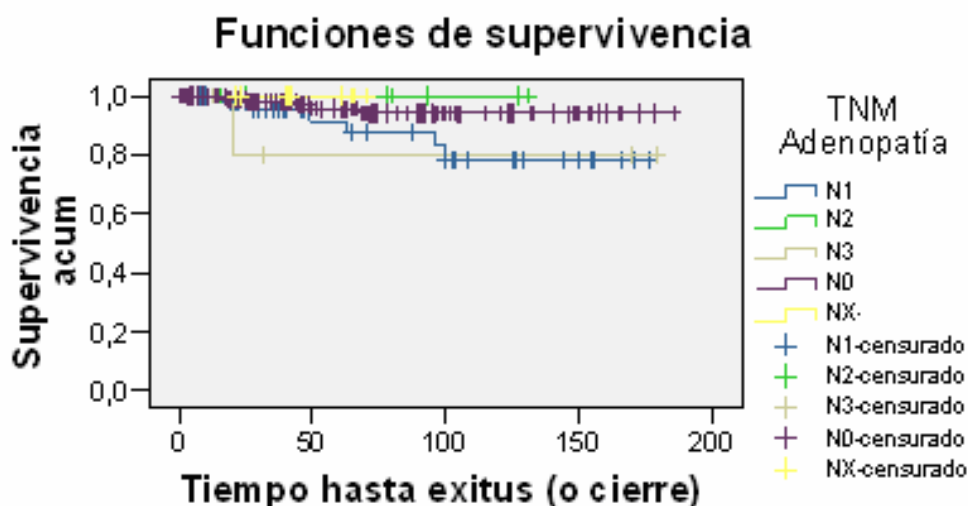
#### 5.4. GANGLIOS AFECTOS

A medida que aumenta el número de ganglios axilares positivos para carcinoma, disminuye la supervivencia global, para ambos grupos, siendo sólo estadísticamente significativo la comparación de supervivencia global para el grupo de consulta, así para este grupo la HR para N3 es de 2,04 con ( IC 95% 0,812-36,6), es decir la velocidad de llegada a la muerte es 2,04 más rápida si la afectación ganglionar es N3. (Figura 36 y 37).

*Figura 36: Curva de SUPERVIVENCIA según ganglios afectados en tumores diagnosticados en consulta*



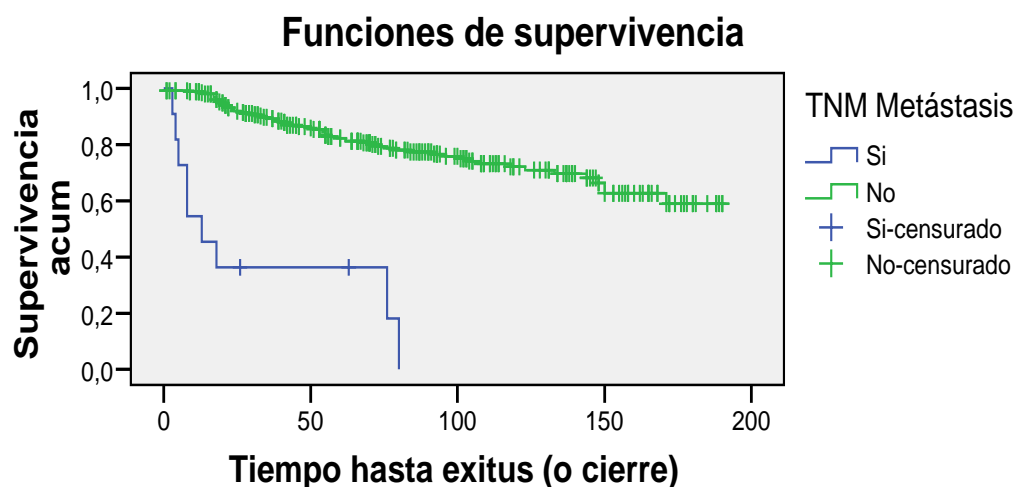
*Figura 37: Curva de SUPERVIVENCIA según ganglios afectados en tumores diagnosticados por el programa*



## 5.5. METASTASIS

La supervivencia global disminuye muy significativamente si existe metástasis en el momento del diagnóstico en los tumores de consulta. Presenta HR para M1 de 9,7 (IC 95%: 4,7-20,7), es decir la velocidad con que llega a la muerte es 9,7 veces más rápido si presenta metástasis en el momento del diagnóstico. (Figura 38).

**Figura 38: Curva de SUPERVIVENCIA según MTS en tumores diagnosticados en consulta:**



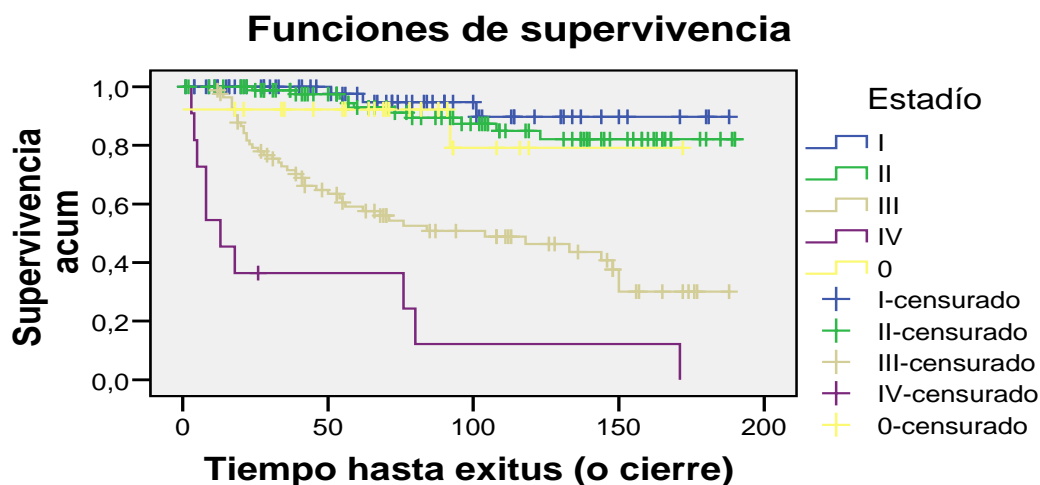
No se ha analizado la supervivencia en pacientes con metástasis en el momento del diagnóstico en las pacientes diagnosticadas en el programa, porque no se ha encontrado ningún caso.

## 5.6. ESTADIFICACIÓN PATOLÓGICA

Es altamente significativo la menor supervivencia global, para el grupo de consulta a partir del estadio III, con  $p=0,000$ . El HR para estadio IV en pacientes de consulta es de 14,6 con IC 95% (4,02-53,5), la velocidad de llegada al éxitus es 14,6 veces más rápida en estadio IV. (Figura 39).

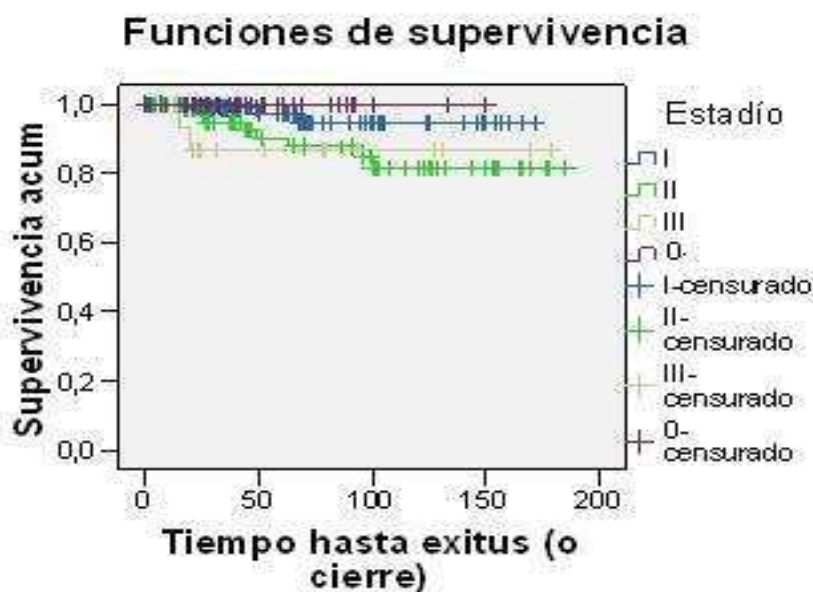


**Figura 39: Curva de SUPERVIVENCIA según ESTADIO en tumores diagnosticados en consulta:**



Hay diferencia significativa al comparar las supervivencia global según estadio en los tumores del programa, con un  $p = 0,025$ , existiendo una disminución a partir del estadio III, las medianas de supervivencia son menores en los tumores de consulta. (Figura 40).

**Figura 40: Curva de SUPERVIVENCIA según ESTADIO en tumores diagnosticados en PROGRAMA:**



## 5.7. INMUNOHISTOQUÍMICA

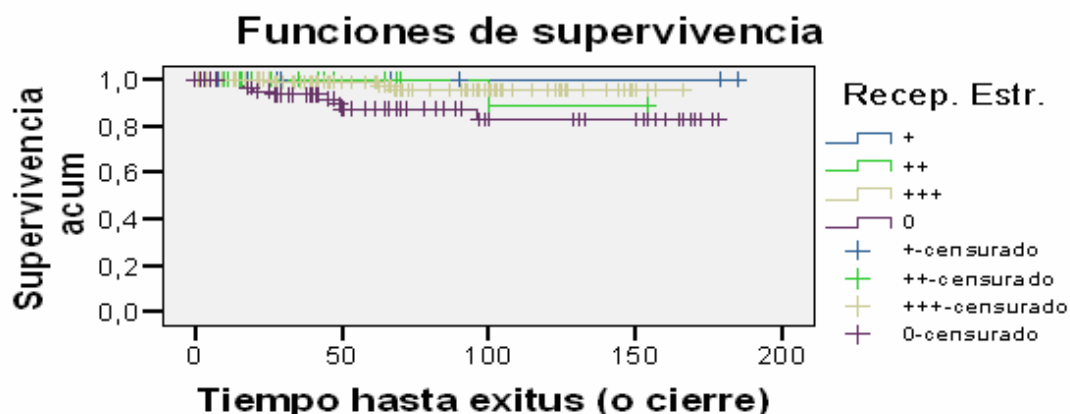
### 5.7.1. RECEPTORES HORMONALES

No existe diferencia significativa al comparar la supervivencia según hormonodependencia en ambas muestras

### 5.7.2. RECEPTORES DE ESTRÓGENO

No se ha encontrado diferencia significativa al comparar la supervivencia en tumores de consulta según receptores de estrógenos. Sin embargo, sí existe diferencia al comparar los tumores del programa, con los métodos Breslow, y Tarone- Ware, con  $p=0,040$  y  $p=0,047$ , respectivamente (Figura 41)

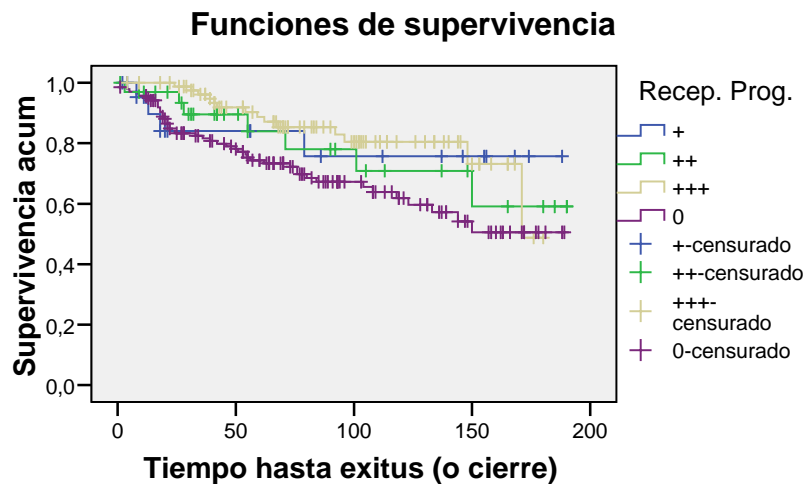
*Figura 41: Curva de supervivencia según receptores de estrógenos en tumores de programa*



### 5.7.3. RECEPTORES DE PROGESTERONA

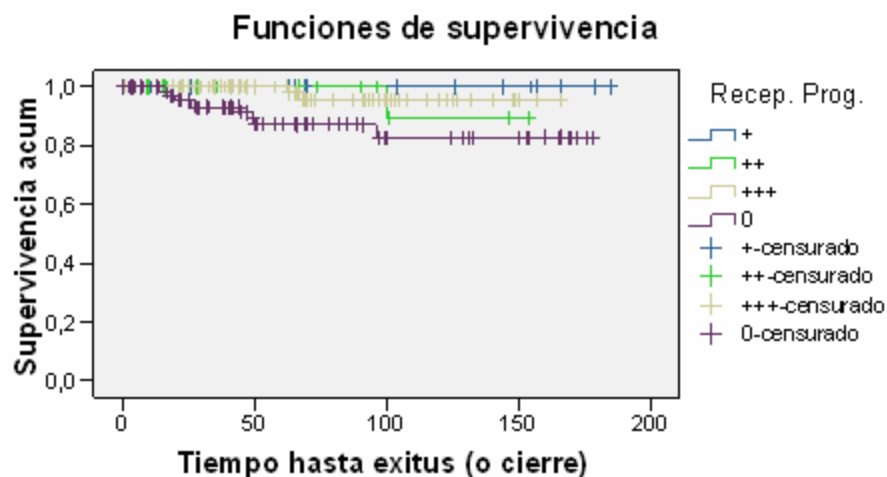
Encontramos diferencia significativa al comparar los tumores de consulta según su dependencia a receptores de progesterona con los métodos de comparación de supervivencia Log-Rank (Mantel-Cox), Breslow y Tarone -Ware, de  $p=0,046$ ,  $p=0,026$   $p=0,020$ , respectivamente, según se observa en la figura 42, es menor la supervivencia en tumores Rp (-).

**Figura 42: Curva de supervivencia según receptores de progesterona en tumores de consulta**



Hay diferencia significativa al comparar los tumores del programa según su dependencia a receptores de progesterona con los métodos de comparación de supervivencia Log-Rank (Mantel-Cox), Breslow y Tarone -Ware, de  $p=0,033$ ,  $p=0,015$   $p=0,019$ , respectivamente, según se observa en la figura 43 es menor la supervivencia en tumores Rp (-).

**Figura 43: Curva de supervivencia según receptores de progesterona en tumores de consulta**

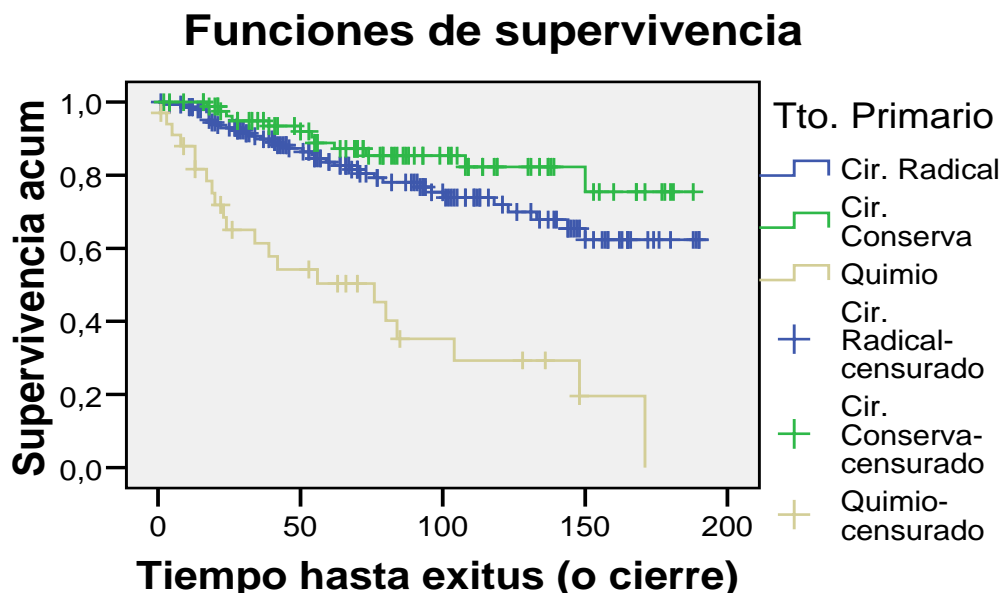


## 5.8. TRATAMIENTO PRIMARIO

Es altamente significativo para  $p=0,000$  la disminución de la supervivencia en aquellas pacientes que recibieron quimioterapia en neoadyuvancia, en los tumores diagnosticados en consulta.

Es ligeramente mayor la supervivencia en las pacientes tratadas con cirugía conservadora, así a los 150 meses el 78% de las pacientes tratadas con cirugía conservadora sobrevive, frente al 62% de las pacientes tratadas con cirugía radical. (Figura 44)

**Figura 44:** Curva de SUPERVIVENCIA según TRATAMIENTO PRIMARIO en tumores de consulta:



Al comparar la supervivencia global según el tratamiento neoadyuvante empleado en las pacientes del programa no es valorable, por el escaso número de muertes. No habido ninguna muerte en las pacientes tratadas con quimioterapia y es ligeramente menor la supervivencia en las pacientes tratadas con cirugía conservadora. Igualándose a partir de los 100 meses. (8,3 años).

## 5.9. TRATAMIENTO ADYUVANTE

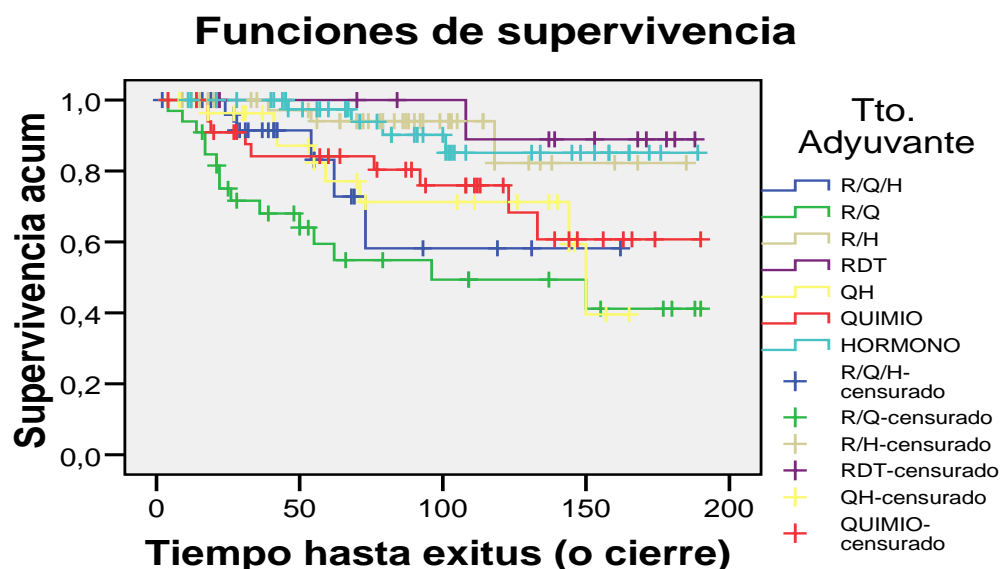
El tratamiento con radioterapia sola o con hormonoterapia incrementa significativamente la supervivencia global en las 2 muestras, para  $p=0,000$ .

Sin embargo también con la misma significación estadística disminuye la supervivencia global en aquellas pacientes que recibieron quimioterapia junto a radioterapia o quimioterapia sola, para ambas muestras.

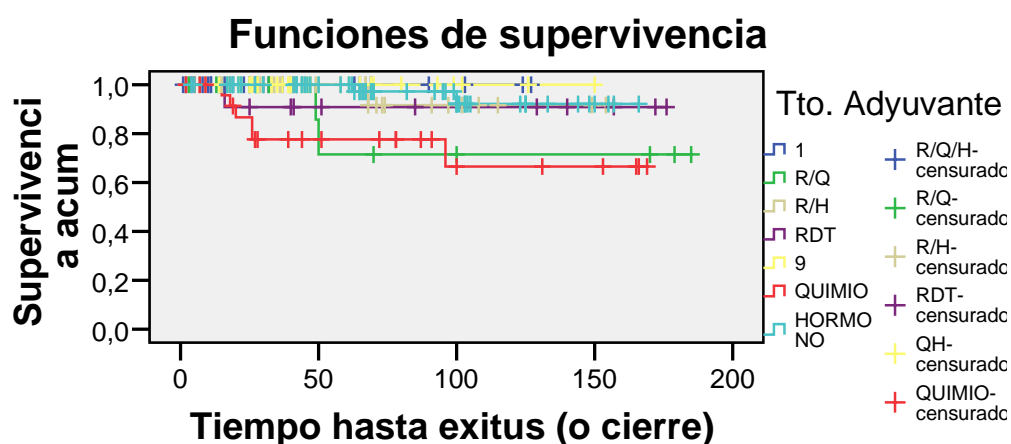
En el caso de los tumores de consulta las pacientes que recibieron el esquema terapéutico RDT/ QMT presenta un HR de 7,2 (IC 95% 2,4-21,9), es decir la velocidad de llegada al éxitus es 7,2 veces más rápida en aquellas que recibieron este esquema terapéutico, y se diagnosticaron en consulta. (Figura 45).

En los tumores del programa es el esquema RDT/QMT y quimioterapia sola también las que presentan peor supervivencia, así el HR del esquema quimioterapia sola es de 8,2(IC 95%: 1,6-40,7), es decir la velocidad de llegar a la muerte es 8,2 veces más rápida en aquellas que recibieron quimioterapia. (Figura 46)

**Figura 45: Curva de SUPERVIVENCIA según TRATAMIENTO ADYUVANTE en tumores de CONSULTA:**



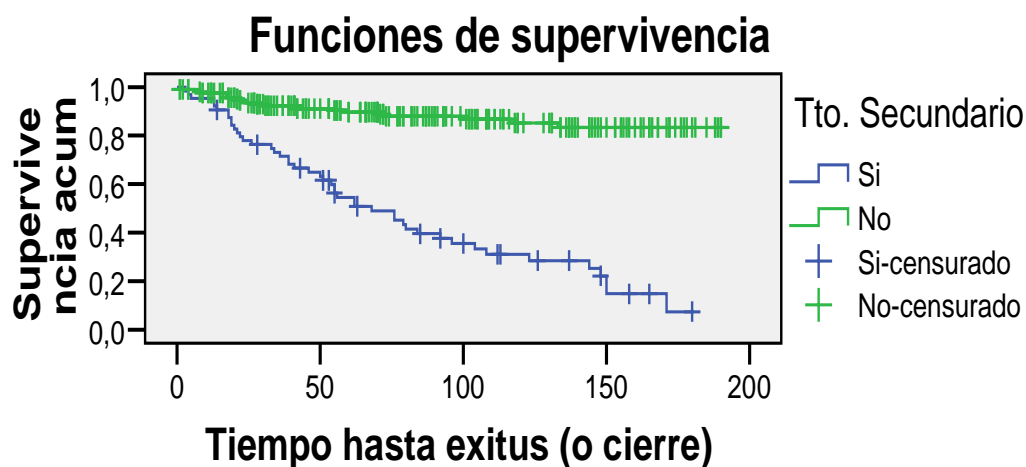
**Figura 46: Curva de SUPERVIVENCIA según TRATAMIENTO ADYUVANTE en tumores de PROGRAMA:**



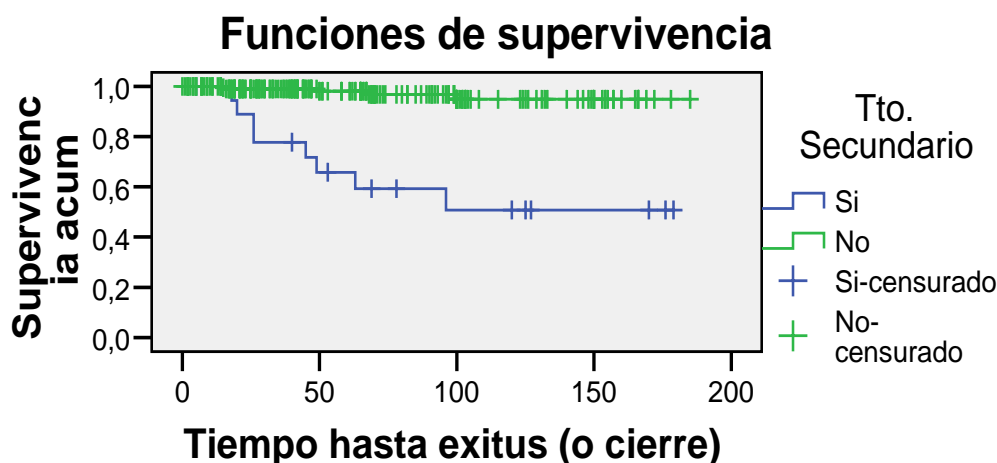
## 5.10 TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA

Es significativo la mayor supervivencia en aquellas pacientes que no recibieron tratamiento de segunda línea en ambas muestras con  $p = 0,000$ . El HR para las que sí lo recibieron es de 7,2 (IC 95%:4,3-11,8) en los tumores de consulta; y de 15,4 (IC 95% 5,8-47,2) en tumores del programa, es decir la velocidad de llegar a la muerte es de 7, 2 y 15,4 respectivamente, más rápido en los tumores diagnosticados en el programa que recibieron la segunda línea de tratamiento. (Figura 47 y 48)

**Figura 47: Curva de SUPERVIVENCIA si reciben 2ª línea de tratamiento en tumores de consulta**



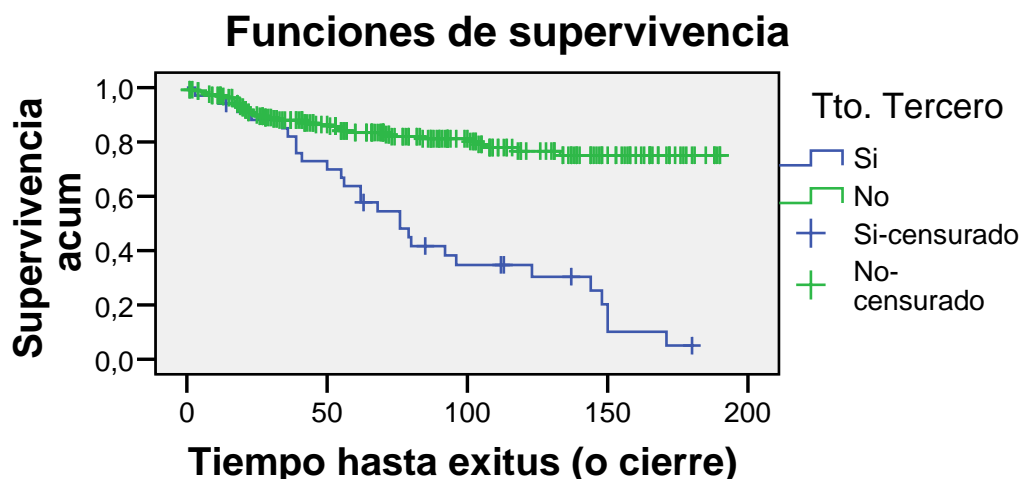
*Figura 48: Curva de SUPERVIVENCIA si reciben 2ª línea de tratamiento en tumores de PROGRAMA*



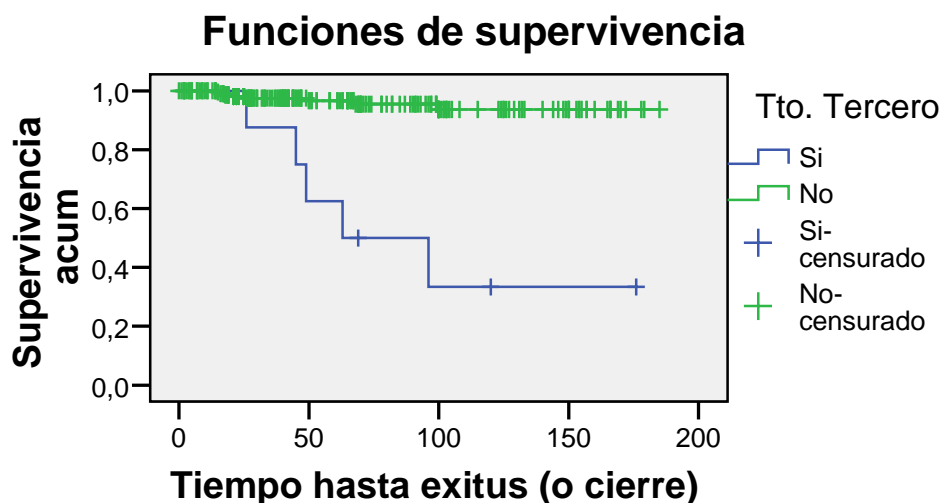
## 5.11 TERCERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

Lo mismo ocurre en la mayor supervivencia en aquellas pacientes que no recibieron tercera línea de tratamiento en ambas muestras, esta diferencia es estadísticamente significativa para  $p=0,000$ . La velocidad de llegar a la muerte es más rápida en los tumores que han recibido 3ª línea de tratamiento y procedentes del programa, ya que su HR es de 13,8 (IC 95%: 4,5-42,35); frente al HR de los tumores que recibieron la 3ª línea de consulta que es de 4,2 (IC 95%: 2,6-6,9), que llegan a la muerte en más tiempo. (Figura 49 y 50).

*Figura 49: Curva de SUPERVIVENCIA si reciben 3ª línea de tratamiento en tumores de consulta*



**Figura 50: Curva de SUPERVIVENCIA si reciben 3ª línea de tratamiento en tumores del programa**



## 6. ANALISIS MULTIVARIANTE: SUPERVIVENCIA GLOBAL

### 6.1. ANALISIS MULTIVARIANTE DE SUPERVIVENCIA GLOBAL: TODA LA MUESTRA

El modelo multivariante se ha realizado mediante un modelo de Cox en el que se incluyen todas las variables que son significativas en el análisis univariante de la supervivencia global.

Estos son los parámetros que se han incluido en el modelo de Cox: Grado, Tamaño tumoral, Ganglio axilares afectos; Estadio, receptores de progesterona, receptores de estrógenos, tratamiento primario, tratamiento adyuvante.

De todos ellos son: estadio patológico III, IV, receptores de progesterona, el esquema terapéutico: quimioterápico + radioterapia en adyuvancia; son los factores estadísticamente significativos en la predicción de la supervivencia global.

**Tabla 67: Factores predictivos de supervivencia**

Variable	HR	I.C. 95%	P
ESTADIO III	11,07	1,3-88,8	0,024
ESTADIO IV	429,9	30,1-6136	0,000
Receptor PROG (-)	0,16	0,039-0,696	0,014
RDT+ QMT	4,8	1,6-13,9	0,003



El análisis indica que son factores independientes y predictores de riesgo de muerte, la estadificación patológica, el tratamiento con quimioterapia + radioterapia y receptores de progesterona (-), las pacientes que presentan dichas variables tienen una velocidad de llegada a la muerte significativamente más alta (según el valor de su HR)

En la interacción de las variables, desaparece el efecto del resto de esquemas de tratamiento en neoadyuvancia y complementarios, el estado ganglionar, receptores estrógenos. Estas variables que no alcanzan nivel de significación en el análisis multivariante; se eliminan del modelo de Cox y se observan que no son de confusión ya que las variables predictoras mantienen el mismo poder de significación.

## **6.2. ANALISIS MULTIVARIANTE SUPERVIVENCIA GLOBAL: pacientes diagnosticadas en consulta**

Mediante el modelo multivariante de Cox se ha realizado el análisis de todas las variables que son significativas en el análisis univariante.

De esta manera se obtuvieron los diferentes HR ("Hazard Ratio") asociado a cada variable independiente, teniendo una idea cuantitativa de su importancia pronóstica.

Se analizaron las siguientes variables: Grado; Tamaño tumoral, ganglios afectados, ESTADIFICACIÓN PATOLÓGICA, receptores de progesterona, tratamiento neoadyuvante, tratamiento complementaria; de todas ellas las variables independientes con mayor fuerza de predicción de supervivencia global son:

**Tabla 68: Factores predictivos de supervivencia en tumores de consulta**

Variables	HR	I.C. 95%	P
RDT+ QMT	3,7	1,19-11,9	0,024
ESTADIO IV	208	13,6-3189	0,000

El estadio IV o el esquema terapéutico en adyuvancia quimioterapia más radioterapia, son factores que predicen de forma significativa una mayor velocidad de llegada al éxitus.

### **3. ANALISIS MULTIVARIANTE SUPERVIVENCIA GLOBAL: pacientes diagnosticadas en programa**

No se ha podido realizar el análisis multivariante debido al reducido número de eventos de éxitus 5% que presentan las pacientes que proceden del cribado. No se ha encontrado en ninguna de las variables con significación estadística del análisis univariante, variables independientes con mayor fuerza de predicción de muerte.

## VI. DISCUSION

Una vez presentados todos los resultados del análisis estadístico, exponemos nuestros datos confrontados con la literatura actual vigente, siguiendo el orden empleado el mismo que en el análisis descriptivo.

### 1. ANALISIS SEGÚN PROCEDENCIA:

- **CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS:**

#### Distribución de los cánceres en el periodo de tiempo estudiado (1992-2007)

Al comienzo del cribado en la provincia de Segovia en el año 1992 y hasta el año 1999, eran escasos el número de cánceres que se diagnosticaban por el programa (Tabla 25)

Esta escasa de detección de cánceres al inicio del cribado podría deberse a los siguientes hechos: (Tabla 15)

1. La escasa tasa de participación en los primeros años del cribado. (Tabla 201). Fue en junio del 2003, cuando alcanza el 70%, objetivo aceptable de un programa de cribado, sin embargo no supera el 75% "objetivo deseable" según nos marca los indicadores del programa "Europa contra el Cáncer". "European guidelines for quality assurance in mammography screening and diagnosis" 4rd Edition 2008. <sup>(155)</sup>
2. Es a partir del 2001, cuando se amplía el rango de edad a 69 años, siguiendo la indicación dada en el año 2000, por el "Advisor Comité on Cancer Prevention de la Unión Europea" que aconsejó mamografías dentro de un programa organizado de cribado poblacional, de 50 a 69 años <sup>(167)</sup>
3. En el año 2002 en Castilla y León se instaura la realización de 2 proyecciones (cráneo caudal y oblicua medio lateral); esto permite incrementar la detección de carcinomas entre un 9 y un 15% y reduce las rellamadas en un 45%.
4. A partir del 2003 se pacta con el Centro de Lectura "la doble lectura", se consigue en un 100%, varios años después <sup>(137-148)</sup>.

**Tabla 69: Tasa de participación, población diana y cobertura en el cribado del cáncer de mama.**

Ciclo	Población diana	Fecha	Tasa Participación	Realizadas
		15/06/92	a	
I	17.199 (45-65 años)	05/09/94	61%	10.459
		06/09/94	a	
II	16.916 (45-65 años)	14/10/96	55%	9.337
		15/10/96	a	
III	16.191(45-65 años)	18/09/98	61%	9.955
		19/11/98	a	
IV	15.296(45-65 años)	8/07/2001	64%	9.794
		09/07/01	a	
V	15.755 (45-69 años)	10/06/03	66%	10.352
		11/06/03	a	
VI	16.967 (45-69 años)	11/02/05	77,20%	13.069
		12/02/05	a	
VII*	16.831 (45-69 años)*	20/07/2006	77,86%	13105

El programa del cáncer de mama en la provincia de Segovia esta dividido en ciclos, y cada ciclo comprende un periodo de 2 años.

La provincia de Segovia en comparación con el resto de España presenta una alta tasa de participación, y la cobertura es del 100% de la población, al igual que en el resto de las provincias de la comunidad de Castilla y León, y superior a la media de la población objetivo cubierta en España que es 99,7%.

## Edad

En nuestro grupo de cribado se observa que la edad media de aparición del cáncer de mama es de 58,4 años, muy semejante a la edad media de aparición en las pacientes de consulta 57,2 años

Si comparamos nuestra muestra con el conjunto de la población española observamos que la edad del diagnóstico es algo superior; ya que un estudio realizado en nuestro país sobre 4532 pacientes, mostró que la edad media de diagnóstico fue 56,7 años <sup>(168)</sup>

**Tabla 70: Distribución de los cánceres de mama según rango de edad**

	45 - 49	50 - 54	55 - 59	60 - 64	65 - 69
CONSULTA	72	49	57	62	72
PROGRAMA	41	37	49	64	62

En el análisis descriptivo estratificado por grupos de edad, se observa que es mayor el número de tumores diagnosticados en consulta en el rango de edad más jóvenes (45-49 años) y más mayores (65-69 años); así mismo, las pacientes diagnosticadas por el programa se sitúan con más frecuencia en los rangos de edad 60-69 años.

Los resultados de nuestro estudio, nos permite reflexionar **sobre la edad de comienzo y finalización del cribado:**

- ***Comienzo a los 40 años:***

Es uno de los temas más controvertidos.<sup>(168)</sup> Algunos estudios con largo seguimiento, han demostrado protección y disminución de la mortalidad del cribado aplicado a mujeres de 40 años.<sup>(119-125;169-177)</sup>

Otros autores señalan que probablemente los beneficios sean inferiores por la menor incidencia y la menor efectividad de la mamografía en mujeres jóvenes. Hay que tener en cuenta que la mamografía es menos sensible en las mujeres con mamas densas, como ocurre en las más jóvenes, con peligro de sobrediagnóstico y falsos positivos. <sup>(178)</sup> Además hay que considerar que las mujeres jóvenes tiene más alto porcentaje de tumores de crecimiento rápido que no se beneficiarían del cribado. <sup>(179)</sup>

Esto ha hecho concluir a algunos autores que el coste efectividad del cribado de 40-50 años es superior, siendo también más elevado el número de casos a cribar para diagnosticar un cáncer <sup>(180)</sup>. En el año 2000, el Advisory Comitee on Cancer Prevention de la Unión Europea, aconsejó que a las mujeres de 40-49 años se les tiene que informar de los potenciales beneficios del cribado y ponerlos a su alcance si así lo desean <sup>(167)</sup>. A pesar de la actual polémica, ningún gobierno u organización científica europea ha ampliado el rango a 40 años.

- ***Cribado en pacientes de edad avanzada (70-75 años):***

En nuestro estudio observamos un aumento en la detección del cáncer de mama a través del cribado, en el grupo de mayor edad, 65-69 años. La población segoviana tiene una esperanza de vida en la mujer de 83,5 años. <sup>(16)</sup> Dado que el principal factor de riesgo para el cáncer de mama es la edad; cabría esperar que en poblaciones de mayor longevidad aumente la proporción de cánceres diagnosticados a edades avanzadas, como así se observa en nuestros datos.

En la literatura encontramos controversia, autores a favor del cribado en mujeres de edad avanzada <sup>(181)</sup>, permitiendo llegar a una reducción de la mortalidad de hasta el 45%. Por el contrario existen estudios que no

encuentran ningún beneficio, e incluso mayor morbilidad <sup>(182)</sup>, por lo que habría que tener en cuenta las características de comorbilidad y la esperanza de vida de cada paciente, por tanto no se puede generalizar. De la misma forma, los carcinomas cribados a estas edades no siempre comprometen la supervivencia de la paciente, dando lugar a un 30 % de casos de sobretratamiento.<sup>(183)</sup>

**Tabla 71: Resumen de los principales estudios publicados sobre la reducción de la mortalidad con el inicio del cribado del cáncer de mama a la edad 40-49 años.**

<b>PRINCIPALES ESTUDIOS PUBLICADOS:</b>	<b>REDUCCIÓN DE MORTALIDAD 40-49 AÑOS</b>
Smart et al <sup>(119)</sup>	SI (24%)
Falun meeting Comité <sup>(120)</sup>	SI (24%)
Hendrick et al <sup>(121)</sup>	SI (18%)
HIP Health Insurance Plan Project <sup>(122)</sup>	SI (25%)
Bjurstam et al. <i>Gothenburg Breast Screening Trial</i> <sup>(124)</sup>	SI (45%)
Tabar et al (Programa sueco) <sup>(125)</sup>	SI (23%)
Chu et al Health Insurance Plan Clinical Trial 1988 <sup>(123)</sup>	SI (25%)
Danese: P.C. Gotzsche y O.Olsen <sup>(126)</sup>	NO
Programa de Suecia, realizado en Malmoe (ANDERSON ET AL,1997) <sup>(127)</sup>	NO
Programa de Canadá (Miller et al ,2002) <sup>(128)</sup>	NO

- **ESTATUS MENOPÁUSICO DE LA MUJER EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO**

En nuestra muestra observamos, que es estadísticamente significativo el mayor porcentaje de mujeres menopáusicas encontradas en el grupo del cribado (80% del total) frente a las mujeres menopáusicas del grupo consulta (71%).

Los tumores de mama diagnosticados en la menopausia presentan un mejor comportamiento biológico, ya que la mayoría son hormonodependientes; de lo que cabría esperar que los tumores del cribado por su mayor porcentaje de mujeres menopáusicas son biológicamente menos agresivos que los de consulta.

Al igual que en el resto de los estudios publicados <sup>(185,186)</sup> en nuestra población el cáncer de mama aumenta exponencialmente con la edad, sin embargo la pendiente de incremento se ralentiza tras la menopausia, debido a la caída de estrógenos circulantes. Recientemente se ha comunicado un cambio de tendencia en EE.UU, con un descenso de casos en la menopausia, principalmente en mujeres mayores de 50 años y a expensas de los tumores con receptores estrogénicos <sup>(187)</sup>. Esta disminución de la incidencia es paralela a la caída en la prescripción de la terapia hormonal sustitutiva en este país, lo que no se ha podido demostrar en la población española.

- **ANATOMÍA PATOLÓGICA**

### **Tipo histológico**

En la mujer el tipo histológico más frecuente es el carcinoma ductal infiltrante, y puede presentarse en el 80-90% de los casos. <sup>(188,189)</sup> Como se detalla en la tabla 26, en nuestra serie el tipo histológico más frecuente es el carcinoma ductal infiltrante (83% en consulta vs 72,7% en el programa, lo que da lugar a un mayor porcentaje de carcinomas in situ en las mujeres del cribado.

El carcinoma intraductal se ha detectado más en el programa de cribado (15,4% vs 7,15 p <0,005), este porcentaje supera el 10% que aconseja la Guía Europea de Control de Calidad <sup>(155)</sup>, con lo que cumple un criterio de calidad de un programa de screening.

El incremento de carcinomas in situ que hemos encontrado por la puesta en marcha del cribado, también se ha observado en SEER de Estados Unidos <sup>(190)</sup>. (National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results), donde se observa un aumento del 2,8% en 1973 a 14,4% en 1995).

### **Grado de diferenciación**

En las pacientes diagnosticadas en consulta aparece mayor porcentaje de G3 (39% vs 17% con p=0,000).

Sin embargo en las pacientes del cribado presentan mayor porcentaje de G1 (38% vs 20% de consulta); esto permite establecer una correlación con el buen pronóstico clínico de las pacientes del programa <sup>(191)</sup>.

El *grado 1* de diferenciación es una de las variables con mayor poder de discriminación entre los dos grupos analizados que hemos encontrado en el análisis multivariante.

En la siguiente tabla 72 se muestra aquellos factores histopatológicos que han alcanzado significación estadística al comparar las dos muestras.

**Tabla 72: Factores histopatológicos**

	CONSULTA	PROGRAMA	p
Ductal infiltrante	83%	72%	0,047
Ductal in situ	7,1%	15,4%	0,047
Grado G1	20%	38%	0,000
Grado G3	17%	39%	0,000

### • TAMAÑO TUMORAL

Revisando la evidencia científica encontramos que el tamaño tumoral es un factor independiente que se relaciona con la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG) en pacientes con cáncer de mama con ganglios negativos (194) .

**Tabla 73: Relación entre tamaño tumoral y supervivencia global, sin afectación ganglionar.**

Tamaño tumoral	SG a 5 años
<1cm	95%
1,1-2cm	90%
>2cm	75%

Por otra parte, la probabilidad de metástasis axilares guarda una relación directa con el incremento del tamaño tumoral, oscilando entre un 26% en tumores de 1 cm o menos, comparando con el 78% en los mayores de 10 mm.

En el análisis de la variable tamaño del tumor encontramos significación estadística al comparar los p T para p=0,000 con un tamaño de efecto moderado 0,312 .

El porcentaje de carcinomas in situ es mayor en pacientes del programa (16,6% frente al 7,6% de consulta). El porcentaje de T1 ( tumores menores o iguales a 2cm) es mayor en pacientes del cribado( 58,1% frente al 36,2%) que en los tumores de consulta, El porcentaje de tumores mayores de 2cm -5cm (T2) es mayor en los procedentes de consulta (37,5% vs 21,3%) del programa. El porcentaje de tumores T3 (mayores de 5cm) es mayor en los tumores de consulta (8,6% frente 1,9% del cribado). El



porcentaje de tumores T4 (tumor que infiltra a pared torácica o a piel, o carcinoma inflamatorio) es mayor en consulta (9,9% vs 1,9% del programa). Se observa que los tumores en las pacientes del cribado se diagnostican cuando son más pequeños y serían por tanto de mejor pronóstico. Si comparamos nuestra casuística con programas de cribado en España observamos que nuestros datos son superponibles:

**Tabla 74: Comparación de resultados de programa de cribado según tamaño tumoral.**

ESTUDIOS (autores)	In situ (T0)	<2CM	MAYOR DE 2CM
Segovia (Gómez)	16,6%	58,1%	25,4%
Navarra (Ascunce) <sup>(153)</sup>	19,17%		
Generalitat Valenciana (1992-2001) <sup>(192)</sup>	14%	63%	23%
Madrid (González) <sup>(193)</sup>	15,74%	52%	25%
España (1990-2005) (González) <sup>(193)</sup>	15,0%	56%	26%

#### • LA AFECTACIÓN GANGLIONAR PATOLÓGICA

Es el factor pronóstico independiente más importante en el cáncer de mama operado. <sup>(195)</sup>.

En el grupo de mujeres con cáncer de mama diagnosticado por el programa, la proporción de ganglios negativos (N0) es notable, y significativo al comparar los porcentaje (70% vs 45,1% de consulta), justificando el mejor pronóstico de los tumores del cribado <sup>(196,197)</sup>.

En siguiente tabla 75 se muestra la comparación con los demás autores, nuestros resultados son superponibles a los distintos trabajos publicados

**Tabla 75: Comparación de resultados de programa de cribado según afectación ganglionar**

ESTUDIOS (autores)	N0	N1,N2,N3
Segovia (Gómez)	70%	30%
Navarra (Ascunce) <sup>(153)</sup>	70%	30%
Generalitat Valenciana (1992-2001) <sup>(192)</sup>	76%	24%
Madrid (González) <sup>(193)</sup>	66,5%	33,5%
España (1990-2005) (González) <sup>(193)</sup>	66%	34%

- **METASTASIS**

En cuanto a la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico, encontramos diferencias significativas: las pacientes de consulta presentan metástasis al diagnóstico un 4%, frente 0% en el grupo de más edad.

Lo habitual es que en el diagnóstico inicial de cáncer de mama, el tumor se clasifique como MO, pues generalmente no se detectan metástasis a distancia en ese momento. Sin embargo, es mucho más frecuente que se objetiven durante la vida de la paciente, pudiendo aparecer hasta después de 20 años tras el diagnóstico inicial (198).

El diagnóstico de metástasis a distancia asocia mal pronóstico, estableciéndose que en general la supervivencia posterior varía entre 16 y 30 meses.

- **ESTADIFICACIÓN PATOLÓGICA POSTQUIRÚRGICO**

La estadificación patológica del cáncer de mama en mujeres procedentes del cribado se presenta en fases más precoces que en los tumores diagnosticados en consulta (199). Sobre las 253 pacientes del grupo cribado, la proporción de extensión de la enfermedad, comparada con las mujeres del grupo consulta, se presenta en la siguiente tabla. (Tabla 76).

***Tabla 76: Distribución de los de estadios que alcanzan significación estadística según procedencia:***

	CONSULTA	PROGRAMA	P
O	7,7 %	16,6%	0,000
I	25%	<b>46,2%</b>	0,000
II	<b>33,3%</b>	29,2%	NS
III	30,1%	7,5%	0,000
IV	13,8%	0,4%	0,000

En el análisis multivariante encontramos mayor porcentaje de estadio O, I, en los tumores de cribado. Esta es una de las variables que más diferencia marca entre las dos muestras; al igual que la mayor proporción de estadio III y IV en los tumores de consulta.

## • RECEPTORES HORMONALES

La expresión de receptores de estrógeno (RE) y progesterona (RP) tiene como principal utilidad su valor predictivo de respuesta hormonal. También es conocido su significado pronóstico, pues el grupo de RE positivo posee a corto plazo mayores tasas de supervivencia libre de enfermedad que el grupo RE negativo, desapareciendo estas diferencias en seguimientos a largo plazo.

Nosotros no encontramos en nuestra muestra diferencia significativa al comparar los receptores hormonales, aunque el porcentaje de tumores hormonodependientes (RE + y/o RP +), es mayor en las pacientes del cribado 85% vs 84%.

*Hasta ahora nos hemos encontrado en la población estudiada que las características histológicas y biológicas en el momento del diagnóstico son menos agresivas en tumores detectados en el cribado. (Tabla 77).*

**Tabla 77: Características tumorales histopatológicas. Diferencias entre tumores sometidos a cribado y lesiones clínicas:**

Características	Consulta (clínicos)	Cribados	p
T0	7,6%	16,6%	0,000
T1	36,2%	58%	0,000
T2	37,5%	21%	
T3	8,6%	1,9%	0,000
T4	9,9%	1,9%	0,000
G1	20%	38%	0,000
G3	39%	17%	0,000
N0	45%	70%	0,000
RE(+)	58%	64%	
RP(+)	50%	66%	

## • TRATAMIENTO PRIMARIO

La cirugía conservadora asociada a radioterapia postoperatoria ofrece la misma supervivencia que la mastectomía radical modificada en estadios I,II, como se muestra en numerosos ensayos comparativos entre mastectomía y cirugía conservadora más radioterapia (200-203).

El tratamiento primario que más se utiliza en las pacientes con cáncer de mama de nuestro hospital, analizadas en esta tesis, es la cirugía radical (mastectomía más linfadenectomía axilar) (55,1% consulta vs 57,3% pacientes del programa).

El segundo tratamiento primario más usado es la cirugía conservadora (30,1% en consulta vs 38,7% en programa), este mayor porcentaje en los tumores procedentes del cribado es estadísticamente significativo para  $p=0,000$ . Es decir a las pacientes del programa se les aplican procedimientos quirúrgicos menos agresivos, esto significa un importante beneficio al paciente lo que concuerda con la tasa de tumores en estadios más precoces diagnosticados en este grupo.

Nuestros datos no concuerdan con lo publicado por Ascunce et al (204) en su estudio de evaluación del programa de detección precoz del cáncer de mama en Navarra: donde al 65% se le realizó tumorectomía o cuadrantectomía y al 35% , mastectomía, parecido a lo publicado por Naviero Rilo JC et al(205), donde muestran una tasa de cirugía conservadora 67,4% frente al 32,6% de mastectomías en los tumores diagnosticados por el cribado en el hospital de León.

Es destacable el hecho de que, a pesar de los esfuerzos realizados para aumentar la cifra de cirugía conservadora, el tratamiento quirúrgico más establecido al cabo de los años en ambas muestras, es el tratamiento radical. Esto nos lleva a reflexionar sobre las posibles causas: radioterapia complementaria en otra provincia, el nivel socio-cultural, la edad avanzada o la información errónea de otros medios; todo esto podría influir para tomar una decisión más radical .

En nuestra población tan sólo se ha utilizado quimioterapia en neoadyuvancia en 6 casos de los tumores diagnosticados por el cribado, (2,4%), frente a los 40 pacientes de la consulta (12,8%), alcanzando también una significación estadística muy relevante  $p=0,000$ .

La quimioterapia primaria en el cáncer de mama ha sido el estándar en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado y en el cáncer de mama inflamatorio en los últimos 20 años (206), por lo que el hecho de utilizar quimioterapia neoadyuvante, tan sólo en 6 de las 253 pacientes diagnosticadas a través del programa, nos permite ratificar de nuevo que los tumores diagnosticados por el cribado, se encuentran en estadios iniciales (el 62,8% en estadio 0 y I); con lo que la terapéutica empleada es menos agresiva en beneficio de la paciente causando menor morbilidad.

En el análisis de los diferentes esquemas quimioterápicos usados observamos que el esquema quimioterápico más usado, en los 16 años analizados, es el FEC (5FU+ Epiadriamicina+Ciclofosfamida) en las pacientes de consulta encontrando diferencia significativa al comparar con el

porcentaje de FEC utilizado en las pacientes del cribado (9,9% vs 0,4) . En los últimos años se esta sustituyendo los esquemas basado en CMF (ciclofosfamida, metrotexate y 5-fluoracilo), y FEC por taxanos más antraciclinas, a partir de estudios en fase II-III que han demostrado que esta combinación llega a alcanzar una respuesta clínica del 26% (207).

## • TRATAMIENTO ADYUVANTE

En las dos series analizadas el tratamiento complementario más empleado es la hormonoterapia (16,7% en consulta vs 22.9% en las pacientes del programa), hemos encontrado diferencia significativa al comparar ambos porcentajes para  $p=0,000$ .

Teniendo en cuenta que más del 80% de los casos analizados en esta tesis (82,4% consulta vs 85,4% programa) son hormonodependientes, esto significa que pueden beneficiarse del tratamiento hormonal adyuvante. El tamoxifeno representa la opción hormonal más usada (208), pero en los últimos años esta siendo sustituido por los inhibidores de aromatasa (209-211) que se incluye como tratamiento hormonal adyuvante de elección en mujeres postmenopáusicas diagnosticadas de tumores hormonodependientes; se pueden usar desde el inicio o bien tras 3 o 4 años de tamoxifeno.

En el grupo del cribado, objeto de nuestro estudio, presentan tumores con un comportamiento biológico menos agresivo, como hemos demostrado anteriormente; esto explica porque sólo un tercio de las pacientes del programa han necesitado quimioterapia en adyuvancia, frente a la mitad de las pacientes del consulta (30%, programa vs 50,3% consulta), esta diferencia en porcentaje alcanza una significación estadística muy relevante de  $p=0,000$ .

Así mismo son las pacientes de consulta (con lesiones clínicas), las que necesitan más líneas de tratamiento, por no alcanzar la remisión clínica, o por progresión o recidiva, (Tabla 78).

**Tabla 78: Comparación en porcentaje de pacientes que necesitan 2ª, 3ª, 4ª línea de tratamiento según procedencia**

	Consulta	Programa	p
2ª línea	21%	6%	0,000
3ª línea	12%	4%	0,001
4ª línea	8%	1%	0,001

En el análisis multivariante destaca como una de las variables de mayor poder de discriminación, entre ambas muestras, es el hecho de necesitar tratamiento de cuarta línea, que es 3,5 veces mayor si el tumor se ha diagnosticado en consulta (OR 3,5; con  $p < 0,05$ ).

### • EVOLUCIÓN CLÍNICA

Entre las 565 pacientes con cáncer de mama de nuestro hospital, analizadas en esta tesis, en el grupo del cribado presenta un porcentaje de remisión clínica, más elevado que las pacientes de consulta (85% vs 65,7%), alcanzando una significación estadística muy relevante ( $p = 0,000$ ); así mismo el porcentaje de éxitos de las pacientes diagnosticadas de cáncer por el programa es de 5,5% frente al 23% de las pacientes de consulta, la diferencia de porcentajes es significativa con  $p = 0,000$ , consiguiendo un potencial estadístico moderado (0,253). Esta es una variable que más diferencia marca entre las dos muestras; así en el análisis con chi cuadrado se observa que existe un riesgo 5,47 veces mayor de éxito si el tumor ha sido diagnosticado en consulta.

El 71% de los éxitos de las pacientes del programa fueron por el tumor de mama frente al 90,2% de los éxitos de consulta.

*Nosotros analizamos los 9 éxitos del programa, si tenían mamografías previas, el año del diagnóstico y sacamos las siguientes conclusiones:*

- Los 9 casos se diagnosticaron entre 1993 y 1999
- 4 acudieron por primera vez al cribado
- 2 tenían una mamografía sospechosa el año anterior.
- 1 tenía mamografía sospechosa 2 años consecutivos, y en la tercera se diagnosticó el cáncer.
- 1 tenía mamografía sospechosa, no acudió al control en 1 año y se diagnosticó 2 años más tarde
- 1 mamografía normal y al control bianual es positiva.

Aproximadamente el 50% se pueden considerar como fallo del cribado inicial. Esto pone de manifiesto que se ha conseguido una mejora en la calidad diagnóstica de la prueba de cribado (mamografía); a través del uso de 2 proyecciones desde el 2002, doble lectura con consenso desde el 2003, mejora en las unidades de exploración, con control de calidad físico-técnico, siguiendo los protocolos de la Guía Europea (212)

## 2. ANALISIS ESTRATIFICADO POR GRUPO DE EDAD

- **GRUPO DE EDAD 45-49**

En la siguiente tabla 79 se expone un resumen de aquellas variables analizadas en este grupo de edad con significación estadística .

*Tabla 79: Factores analizados grupo de edad 45-49 años*

VARIABLES		CONSULTA	PROGRAMA	P
Tipo histológico	Ca ductal infil	76,3%	51,5%	0,015
	Ca in situ	16,7%	26,8%	NS
Grado de diferenciación	G1	18,1%	39%	0,007
	G3	37,5%	14,6%	0,007
Ganglios afectados	N0	45,8%	70,7%	0,035
	N2	15,3%	2,4%	0,035
Estadio	I	22%	37%	0,003
	III	30,6%	4,9%	0,003

En este rango de edad nosotros hemos encontrado el mayor porcentaje de carcinoma in situ en ambas procedencias, sin embargo al comparar ambas series no alcanzan la significación.

Diferentes autores encuentran el mismo hecho que nosotros, que el carcinoma intraductal es propio de edades más jóvenes. (213).

Esto nos vuelve a reflexionar si el hecho de disminuir la edad de cribado nos permitiría diagnosticar carcinomas en estadios más precoces (carcinomas in situ), antes de desarrollar un carcinoma invasor, principalmente ipsilateral, pero por otro lado, existe también una importante proporción de lesiones que no desarrollarían características

malignas <sup>(214)</sup>, por lo que es probable que se les realice mastectomía o tumorectomía, y que reciban radioterapia innecesariamente.<sup>(161)</sup>. Actualmente no es posible determinar cuáles son estas mujeres.

En este grupo de edad se demuestra estadísticamente la misma idea que hemos encontrado al analizar la muestra total, que los tumores del cribado son biológicamente e histológicamente de comportamiento más benigno; así presentan mayor porcentaje de carcinomas in situ,<sup>(214)</sup> bien diferenciados, menor infiltración ganglionar (70,7% ganglios negativos), estadios más precoces (64% en estadio 0, I).

Aunque encontramos mayor porcentaje de tumores en remisión clínica en las pacientes del cribado, y mayor porcentaje de pacientes de consulta que reciben quimioterapia, no alcanzan la significación estadística.

Al realizar el análisis con chi cuadrado, se observa que existe un riesgo 4,4 veces mayor de éxitus si el tumor ha sido diagnosticado en consulta, sin encontrarse diferencia significativa al comparar el porcentaje de éxitus entre las dos muestras (18,4% consulta vs 4,9% programa).

Destaca en nuestro estudio que en este grupo de edad se encuentra el mayor porcentaje de tumores que han recidivado procedente del programa (14,9%).

En la mayor parte de la literatura encontrada, consideran un factor desfavorable la edad de aparición del cáncer de mama en mujeres más jóvenes, ya que se ha encontrado un mayor riesgo de recidiva local y a distancia <sup>(215)</sup>. El alto porcentaje casi un 40% de las mujeres del programa, en este rango de edad, que reciben quimioterapia en adyuvancia, a pesar que sólo un 29% presentan ganglios positivos, puede que se deba a que se busca una curación completa por estar la enfermedad en una fase más inicial. No obstante, debemos tener en cuenta que pudiera tratarse de cánceres indolentes, poco agresivos, cuya historia natural no conocemos. En tal caso el programa estaría sobrediagnosticando, con el consiguiente riesgo de una mayor agresividad terapéutica <sup>(161)</sup>.

También encontramos los porcentajes mayores de pacientes del cribado que han necesitado 2ª línea y tercera línea de tratamiento (9,8% y 4,9% respectivamente).



- **GRUPO DE EDAD 50-54**

En la siguiente tabla 80 se expone aquellas variables analizadas en este grupo de edad que han alcanzado la significación estadística

**Tabla 80: Factores analizados con significación estadística: grupo de edad 50-54 años**

VARIABLES		CONSULTA	PROGRAMA	P
TAMAÑO TUMORAL	Tis	6%	19%	0,004
	T1	38,8%	60%	0,004
	T2	32,7%	16,25%	0,004
	T3	8,2%	5,4%	NS
	T4	14,3%	0%	0,004
ESTADIO	0	6,1%	18,1%	0,026
	III	30,6%	10,8%	0,026

Hemos encontrado que casi el 80% de los tumores del cribado son menores de 2 cm (T0, T1), frente al 44% de los tumores de consulta.

Cabe destacar el alto porcentaje de tumores en estadio III de consulta 30% frente al 10% del cribado; se debe a que más del 50% de los tumores con lesiones clínicas presentan infiltración ganglionar, frente al 33% del cribado.

Esto hace que el pronóstico siga siendo peor, observando una mayor tasa de remisiones clínicas en el cribado 90% vs 61% de consulta. Y un riesgo de 12 veces mayor de éxitus si el tumor ha sido diagnosticado en consulta, con significación estadística relevante (0,008) al comparar los porcentajes de fallecimientos según origen (24,5% consulta vs 2,7% cribado).

• **GRUPO DE EDAD 55-59**

En la siguiente tabla 81 se expone aquellas variables analizadas en este grupo de edad que han alcanzado la significación estadística al comparar pacientes de ambas procedencias.

**Tabla 81: Factores analizados con significación estadística: grupo de edad 55-59 años**

VARIABLES		CONSULTA	PROGRAMA	P
Grado de diferenciación	G1	21,1%	36,7	0,012
	G3	42,1%	16,3%	0,012
TAMAÑO TUMORAL	Tis	3,5%	16,3%	0,005
	T1	42,1%	57,1%	NS
	T2	38,6%	24,5%	NS
	T3	7%	0%	0,005
	T4	8,8%	2%	NS
ESTADIO	0	3,5%	16,3%	0,007
	III	26,3%	6,1%	0,007
TRATAMIENTO PRIMARIO	QUIMIO	17,5%	2%	0,037
TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO	RDT/QUIMIO	21%	6%	0,014
2ª LINEA DE TTO	SI RECIBEN	21%	2%	0,025
ESTADO EVOLUTIVO	RC	59%	91%	0,000
	ÉXITOS	31,6%	4,1%	0,000

En este rango de edad 55-59 años hemos encontrado las mayores diferencias significativas al comparar ambas muestras. Estas son las conclusiones extraídas:

- En este rango de edad se mantiene la misma premisa que las características histológicas en el momento del diagnóstico de los tumores del cribado, son menos agresivos y de mejor pronóstico.
- Encontramos el porcentaje más bajo de carcinomas in situ diagnosticado en consulta (3%), y así mismo la proporción más baja de tumores menores de 2cm (45,6%), esto hace que sea la edad que más quimioterapia se ha utilizado en neoadyuvancia (21%) y en adyuvancia (49%), mayor porcentaje de pacientes que han necesitado segunda línea de tratamiento. Y la mayor tasa de éxitos en las pacientes de consulta.

- Existe un riesgo de 11,25 veces mayor de éxitus si el tumor ha sido diagnosticado en consulta

No coinciden nuestros datos con la edad media de muerte por cáncer de mama en la población española que es de 66,6 años, pero bien es cierto que la muestra que hemos analizado son 565 pacientes que han sido diagnosticadas de cáncer de mama, en los rangos de edad del cribado (45-69 años), con lo cual nuestros hallazgos no son extrapolables (1,15).

#### • GRUPO DE EDAD 60-64

En la siguiente tabla 82 se expone aquellas variables analizadas en este grupo de edad que han alcanzado la significación estadística entre ambas procedencias:

**Tabla 82: Factores analizados con significación estadística: grupo de edad 60-64 años**

VARIABLES		CONSULTA	PROGRAMA	P
Grado de diferenciación	G1	8,1%	36%	0,000
	G3	42,%	15,6%	0,000
Receptores progesterona	RP(+)	8,1%	20,3%	0,046
	RP(++)	17,7%	6,3%	0,046
TAMAÑO TUMORAL	Tis	4,8%	9,4%	NS
	T1	30,6%	65,6%	0,000
	T2	48,4%	22%	0,000
	T3	9,7%	0%	0.000
	T4	6,5%	3,1%	NS
GANGLIOS AFECTOS	N0	38,7%	70,3%	0,002
	N1	21%	18,8%	NS
	N2	17,7%	3,1%	0,002
	N3	14,5%	4,7%	0,002
ESTADIO	I	18,1%	50,1%	0,000
	III	32,3%	29,7%	0,000
2ª LINEA DE TTO	SI RECIBEN	21%	6,3%	0,035
3ª LINEA DE TTO	SI RECIBEN	14,5%	1,6%	0,018
ESTADO EVOLUTIVO	RC	66%	84%	0,042
	ÉXITUS	22,6%	7,8%	0,042

Nuestros hallazgos en este grupo de edad son superponibles, con el anterior, la diferencia que encontramos es que a mayor edad encontramos

con más frecuencia tumores que expresan receptores hormonales, incluso en los procedentes de consulta <sup>(216)</sup>, observamos mayor proporción de tumores RP (++) (17% vs 6% programa.)

En este rango de edad se consigue mejor porcentaje de remisiones clínicas en las pacientes de consulta que en el grupo de edades anteriores, sin superar el 72% que se encuentra en el grupo más joven procedente de cribado.

El porcentaje de éxitos, al igual que en el resto de las series analizadas sigue siendo mayor en los tumores de consulta, (22,6% vs 7,8%); sin embargo sólo el 40% de los éxitos de los tumores del cribado fue por el tumor de mama. Con ello se deduce que a más edad mayor probabilidad de muerte por otras causas, y como los tumores del cribado presentan mejores estadificación y pronóstico en el momento del diagnóstico, se mueren menos por el cáncer de mama. El riesgo de éxitos es 3,44 veces mayor si el tumor ha sido diagnosticado con clínica, es decir en consulta.

#### • GRUPO DE EDAD 65-69

En la siguiente tabla 83 se muestra las variables analizadas en este grupo de edad con significación estadística.

**Tabla 83: Factores analizados con significación estadística: grupo de edad 65-69 años**

VARIABLES		CONSULTA	PROGRAMA	P
Grado de diferenciación	G1	26,4%	45,2%	0,007
	G3	38,9%	16,1%	0,007
TAMAÑO TUMORAL	Tis	6,9%	16,1%	0,005
	T1	34,7%	57,1%	NS
	T2	40,3%	17,7%	NS
	T3	8,3%	1,6%	0,005
	T4	9,7%	3,2%	NS
GANGLIOS AFECTOS	N0	50%	79%	0,000
	N1	22%	17%	NS
	N2	14%	1,6%	0,000
	N3	6,9%	0%	0,000
ESTADIO	I	23%	51%	0,000
	III	30,6	4,8	0,000
TRATAMIENTO PRIMARIO	QUIMIO	12,5%	3,2%	0,0375
2ª LINEA DE TTO	SI RECIBEN	20%	8%	0,039

Queda reflejado en los datos expuestos que en los tumores en mujeres de mayor edad encontramos la tasa mayor de remisión clínica en las pacientes de consulta (70%) sin encontrar diferencia significativa con el grupo de cribado (80%).

Así mismo estos tumores tienen mayor porcentaje de ganglios axilares sin infiltración ganglionar (50% son N0 vs 79% del cribado). Además en este rango de edad se encuentran los tumores con mayor hormonodependencia (85% de los tumores de consulta y el 89% de los tumores del cribado).

Estos datos encontrados reflejan lo defendido por diferentes autores (216,217,218); la existencia de diferencia en la biología tumoral del cáncer en la mujer mayor y el de las mujeres más jóvenes: en las primeras son más frecuentes los tumores que expresan receptores hormonales y tienen menor velocidad de crecimiento, y menor capacidad de infiltración ganglionar ya que presentan un potencial metastásico más bajo.

### **3. ANALISIS DESCRIPTIVO SEGÚN EL RANGO MENOPÁUSICO**

#### **3.1. Análisis descriptivo según rango menopáusico con la muestra total**

El estado menopáusico como significado pronóstico ha sido tan estudiado como controvertido.

La edad es el factor de riesgo más individual, ya que el riesgo va aumentando a medida que aumenta la edad, y el pico de incidencia se acelera al llegar a la menopausia (217).

En el estudio epidemiológico del Alamo I,(168) encontramos una edad media del cáncer de mama de 56,72 años y de 58 años en el Alamo II (219), de las cuales el 31,5% eran premenopáusicas, esta publicación fue de gran relevancia al considerar los beneficios del cribado mamográfico en nuestra población ya que, en aquellas comunidades en las que el screening comienza a los 50 años, queda excluido casi un tercio de los cánceres de mama,

En las 565 mujeres con cáncer de mama de nuestro hospital, que hemos analizado en nuestra tesis, encontramos que el 75% (423 pacientes ) son menopáusicas, y el 25% (142 pacientes) son premenopáusicas.

La campaña de cribado en nuestra provincia desde su inicio 1992, ha incluido siempre el rango de edad desde los 45 años.

En la siguiente tabla 84 se expone un resumen de aquellas variables analizadas según estatus menopáusicos que han alcanzado significación estadística, con la intención de poder realizar una comparación con la literatura vigente.

**Tabla 84: Factores analizados con significación estadística según estatus menopáusico:**

VARIABLES		MENOPAUSIA	PREMENOPAUSIA	P
Tipo histológico	Ca ductal infiltrante	85%	76%	0,05
	Ca in situ	9,5%	17%	0,05
TAMAÑO TUMORAL	Tis	9,5%	18%	0,004
	T2	30,6%	65,6%	0,004
	T3	33%	22%	0,004
ESTADIO	0	10%	23,2%	0,001
	II	32,3%	29,7%	0,001
Hormonodependencia	SI	87%	73%	0,000
		13%	27%	
Receptores estrógenos	RE(-)	36%	46%	0,047
	RE(+++)	48%	35%	0,047
Tratamiento adyuvante	Hormonoterapia	25,6%	15%	0,034
ESTADO EVOLUTIVO	RC	75%	72%	NS
	ÉXITUS	14,9%	14,1%	

Numerosos autores encuentran en la menopausia una correlación lineal entre la edad y la respuesta al tratamiento hormonal, esto refleja el aumento de la frecuencia de tumores con receptores estrogénicos positivos a medida que aumenta la edad. Cuanto mayor sea el intervalo desde la menopausia mayor será la probabilidad de obtención de respuesta.<sup>(220,221).</sup>

Los datos que hemos encontrados ratifica la evidencia científica; así en nuestra muestra encontramos mayor porcentaje de tumores hormonodependientes en menopáusicas (87% vs 73%), con lo que mayor proporción de mujeres en menopausia que reciben tratamiento hormonal en adyuvancia (25,6% vs 15%).

Sin embargo los tumores no palpables, carcinomas in situ, y en estadio 0 se encuentran en mayor porcentaje en mujeres premenopáusicas, es decir más jóvenes.

El porcentaje de pacientes en remisión clínica son semejantes en ambas muestras, al igual que el número de éxitos, por lo que en nuestra población el estado menopáusico no implica mayor riesgo de muerte.

### 3.2. Análisis descriptivo según estatus menopáusico en tumores diagnosticados en consulta

Al comparar las diferentes variables en las 312 pacientes procedentes de consulta, no encontramos diferencias significativas según el estatus menopáusico, tan sólo en tres variables que exponemos en la tabla 85:

**Tabla 85: Factores analizados con significación estadística según estatus menopáusico, en las pacientes procedentes de consulta**

VARIABLES		MENOPAUSIA	PREMENOPAUSIA	P
TAMAÑO TUMORAL	Tis	5,9%	12,2%	0,013
	T2	43%	23,3%	0,013
ESTADIO	0	7,2%	15,6%	0,05
Hormonodependencia	SI	85%	75%	0,046
		15%	25%	

De nuestros datos obtenidos extraemos las siguientes conclusiones:

- Existe mayor hormonodependencia en tumores menopáusicos, como nos avala la evidencia científica (220,221); así mismo existe más tumores no palpables, en premenopáusicas, es decir en mujeres más jóvenes.
- Sin embargo encontramos mayor porcentaje tumores mayores de 2cm en mujeres menopáusicas 43% vs 23%, con alta significación estadística  $p=0,013$ . Esto ratifica la idea que plantean algunos estudios, que tumores grandes tienden a mejor pronóstico en la menopausia. Una hipótesis sería que tumores que crecen mucho sin metastatizar a los ganglios linfáticos o sin matar al paciente deben tener un potencial metastático más bajo (222)

### 3.3. Análisis descriptivo según estatus menopáusico en tumores diagnosticados en el programa

Encontramos más diferencias significativas en este grupo de 256 pacientes diagnosticadas a través el cribado de cáncer de mama, al comparar diferentes variable o factores predictivos según el estatus menopáusico., como se muestra en la tabla 86:

*Tabla 86: Factores analizados con significación estadística según estatus menopáusico, en las pacientes procedentes de consulta*

VARIABLES		MENOPAUSIA	PREMENOPAUSIA	P
Tipo histológico	Ca ductal infiltrante	82%	62%	0,014
	Ca in situ	13%	29%	0,014
TAMAÑO TUMORAL	Tis	13,4%	29,4%	0,037
	T2	61%	47%	0,037
ESTADIO	0	13%	37%	0,001
	I	48%	33%	0,001
	II	31%	20%	0,001
	III	7%	10%	NS
Hormonodependencia	SI	90%	70%	0,008
	NO	10%	30%	

De nuestros datos de las pacientes del cribado, obtenemos las siguientes conclusiones:

- Los tumores del cribado presenta tendencia a mejor comportamiento biológico, ya que tienen tasas mayores de hormonodependencia en las mujeres menopáusicas 90% si las comparamos con las menopáusicas de consulta 85%.
- Encontramos mayor proporción de carcinomas in situ y de estadio 0 en premenopáusicas del cribado si las comparamos con las premenopáusicas de consulta .
- Destaca que aunque no llega a ser significativo encontramos mayor número de tumores en estadio III premenopáusicas, esto es debido a que existe más infiltración ganglionar en premenopáusica en nuestra serie estudiada.



Al realizar el análisis multivariante con aquellas variables que nos salieron significativas en el análisis univariante, hemos encontrado que la variable hormonodependencia es la que presenta mayor poder de discriminación entre las pacientes en menopausia y el grupo premenopausia, procedentes de consulta o cribado, (OR:2,5; IC 95% 1,56-3,9 , P=0,000). Se traduce que la probabilidad de presentar receptores hormonales positivos es 2,5 veces mayor teniendo menopausia. Nos permite concluir que el estatus menopáusico de la paciente en el momento del diagnóstico del tumor es un factor predictivo, ya que predice la respuesta a la terapia hormonal adyuvante o en la enfermedad metastásica.

#### 4. SUPERVIVENCIA

El objetivo principal de los programas de cribado es la reducción de la mortalidad por cáncer de mama en la población diana; sin embargo la influencia sobre la mortalidad es un tema controvertido. Históricamente se le atribuyó una disminución de la mortalidad del 30% lo cual, estudiado por varios investigadores (223), fue rebatido. También hay que tener en cuenta que la mejora en la supervivencia se relaciona con los avances en el tratamiento.

En una revisión realizada por Gotzsche y Nielsen (161) de los principales ensayos clínicos que analizan el efecto del screening con mamografía para el cáncer de mama sobre la mortalidad y morbilidad, se concluye que la reducción de la mortalidad por cáncer de mama es del 20%, aunque el efecto es menor en los ensayos de calidad más alta, con lo que un cálculo más razonable es una reducción del 15% en el riesgo relativo.

Es motivo de controversia la reducción de mortalidad en mujeres menores de 50 años, donde autores defienden la existencia de mejora en la supervivencia con el cribado (119-125) y otros la rebaten (126-128).

Presentamos la siguiente tabla 87 donde mostramos la tasa de supervivencia global a los 5 años, 10 años y 15 años en nuestra muestra analizada, objeto de nuestro estudio.

**Tabla 87: Supervivencia a los 5 años/10 años/ 15 años**

<b>SUPERVIVENCIA</b>	<b>TOTAL</b>	<b>CONSULTA</b>	<b>PROGRAMA</b>
5 años	86%	78%	93%
10 años	77%	68%	89%
15 años	67%	56%	87%

Se observa cómo la supervivencia global es mayor en las pacientes del cribado a lo largo del tiempo analizado, y los porcentajes de supervivencia son siempre menores en las pacientes de consulta.

Si comparamos nuestros datos con los publicados en el último EURO CARE -4 (2) que señalan que la supervivencia media del cáncer de mama en España es entorno al 82%, siendo la media europea del 79%, deducimos que la supervivencia en la provincia de Segovia del cáncer de mama es superior a la media española, presentado cifras de supervivencia a 5 años del 86%, que son sin duda, muy relevantes.

Al comparar en nuestra serie la supervivencia global por grupos de edad, no hemos encontrado diferencia significativa.

## 5. FACTORES PRONÓSTICOS en la muestra total

Numerosos trabajos han publicado aquellos factores predictivos que han influido en la supervivencia y pronóstico de la paciente: tipo histológico, grado histológico, tamaño tumoral, afectación ganglionar, estadificación, hormonodependencia, tipo de tratamiento empleado. (162-165; 187-191; 197-203; 215, 218).

Estos son los resultados encontrados, al realizar el **análisis univariante de los factores predictivos de supervivencia** en nuestra muestra estudiada (565 pacientes con cáncer de mama tratadas en nuestro hospital):

No hemos encontrado diferencias significativas al comparar la supervivencia de los tres tipos histológicos más frecuentes, carcinoma ductal infiltrante, lobulillar infiltrante y carcinoma in situ, sin embargo es claramente este último tipo el que muestra la mejor supervivencia.

La supervivencia global de nuestras pacientes se ve influenciada significativamente según el grado de diferenciación tumoral; así la mediana de supervivencia para G1 es de 69,5 mese, de G2 de 58,5 mese, y de G3 de 45 meses; Así al calcular HR encontramos que la velocidad de llegada a la muerte es 4,22 veces más rápida en los tumores G3 y 2,1 veces más rápida en G2 (IC 95%1,9-9,3).

En nuestra serie observamos como la supervivencia disminuye notablemente a medida que aumenta el tamaño tumoral, principalmente si es mayor de 5cm (T3); las medianas de supervivencia global varía así: T1 es de 66 meses, T2 es 65 meses, T3: 50 meses, T4: 36 meses, existiendo diferencia significativa.

Al realizar la regresión de cox se observa que obtenemos una HR (hazard ratio) de 19,5 para T4 con IC 95% (4,5-83,5). Esto significa que la velocidad de llegada hasta la muerte es 19,5 veces más rápida en los tumores T4, frente a la HR de los tumores menores de 2cm T1, que es de 1,6 (IC 95% 0,388-7,34).

A medida que aumenta el número de ganglios axilares positivos disminuye la supervivencia, al comparar las supervivencias globales según el estadificación ganglionar, observamos que existe diferencia significativa para  $p=0,000$ . Así la mediana para N0 es de 77 meses, para N1 70 meses, N2 66 meses, N3 32 meses, Nx 50 meses. El HR para N3 es de 2,3 (IC 95% 0,9-5,9); es decir la velocidad de llegada hasta la muerte es de 2,3 veces más rápida para N3, frente a HR de N0 que es de 0,278 (IC 95% 0,112-0,689).

En nuestra casuística encontramos que el hecho de presentar metástasis en el momento del diagnóstico significa presentar una mediana de supervivencia de tan sólo 15,5 meses, con una velocidad de llegada hasta la muerte 9,4 veces más rápida. Nuestros datos son superponibles a la literatura vigente (198).

Es altamente significativo la menor supervivencia en estadio III y IV, para  $p=0,000$ . La velocidad de llegada hasta la muerte es 24 veces más rápido en estadio IV frente al estadio I que es 0,725.

No se ha encontrado diferencia estadísticamente significativa al comparar la supervivencia global entre los tumores hormonodependientes y no hormonodependientes. La mediana de los tumores hormonodependientes es de 59 meses, y no hormonodependientes es de 64 meses,

El estado de los receptores de estrógenos influye significativamente en el pronóstico de la enfermedad en toda la muestra, con un  $p= 0,002$  supervivencia es mayor en los tumores con receptores de estrógenos con mayor positividad (+++);

El estado de los receptores de progesterona influye significativamente en el pronóstico de la enfermedad, si son negativos a receptores de progesterona, tiene peor supervivencia, la supervivencia global mayor es para tumores RP + .El HR para RP+ es de 0,347 (IC 0,125-0,958).

El rango menopáusico en el momento del diagnóstico no influye en el pronóstico de la enfermedad de la muestra total. No hay diferencias significativas al comparar la supervivencia global entre mujeres pre y postmenopáusico, sin embargo, al superar los 175 meses de seguimiento la supervivencia disminuye algo más rápidamente en las mujeres postmenopáusicas (ya que son de mayor edad)

Existe diferencia estadísticamente significativa al comparar la supervivencia global según el tipo de tratamiento primario utilizado. Así observamos que la supervivencia global disminuye de forma significativa desde los primeros meses de tratamiento al usar el esquema terapéutico de quimioterapia en neoadyuvancia.

El tratamiento adyuvante con radioterapia, o radioterapia con hormonoterapia complementaria incrementa significativamente la supervivencia para  $p= 0,000$ . También observamos que la hormonoterapia en adyuvancia presenta las mejores supervivencias globales. Los esquemas terapéuticos con quimioterapia y radioterapia presentan las peores tasas de supervivencia, así a los 180 meses del diagnóstico han sobrevivido el 50% de las pacientes que han recibido quimioterapia seguido de radioterapia. **Al calcular la HR para el esquema quimioterapia y radioterapia complementaria es de 7,93 es decir, la velocidad con la que llega a la muerte las pacientes que reciben este esquema terapéutico es 7,93 más rápido frente a aquellas que no reciben quimioterapia.**

## **FACTORES PRONÓSTICOS DE SUPERVIVENCIA EN LAS 2 MUESTRAS ANALIZADAS (consulta/procedencia), encontrados al realizar el análisis univariante**

### **Tipo histológico:**

No hemos encontrado diferencias significativas al comparar la supervivencia de los distintos tipos histológicos para ambas muestras. Sin embargo el carcinoma in situ es el que se asocia a mejor supervivencia en ambas series.

### **Grado de diferenciación :**

Es el G3 factor predictivo de peor supervivencia para ambas procedencias. Así en los tumores de consulta G3 la velocidad de llegada a la muerte es de 2,9 veces superior, mientras que la velocidad es más rápida en los tumores del programa con un HR DE 5,1.

No se ha encontrado, en ninguna muestra, diferencia significativa al comparar la supervivencia en cuanto hormonodependencia, sin embargo si se ha observado en la ausencia de expresión a receptores de progesterona siendo un factor predictivo de peor supervivencia en ambas series.

### **Tamaño tumoral:**

Según establecen diferentes autores (195,197) para ambos grupos de pacientes, la supervivencia global disminuye si el tumor supera los 2cm , siendo altamente significativo. Sin embargo encontramos una diferencia importante; los tumores T2 (2-5 cm) viven más los diagnosticados por el programa, así a los 150 meses viven el 77%, frente al 64% de los tumores de consulta.

Dato que nos vuelve a confirmar la menor agresividad biológica de los tumores del programa (205)(199)

Diversos autores (194-197) establecen una relación inversa entre la afectación ganglionar y la supervivencia: atendiendo a esta conclusión, cabe esperar una mejor supervivencia en los casos diagnosticados por el programa, a juzgar por nuestros resultados; donde encontramos mayor afectación ganglionar en el grupo de consulta, con diferencia significativa al comparar la supervivencia global para N3 , al realizar la HR para N3 es de 2,04; es decir, la velocidad de llegada a la muerte es 2,04 veces más rápida si la afectación ganglionar es N3.

No hemos encontrado enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico en las pacientes del cribado. Al analizar la supervivencia encontramos que la velocidad con que llega a la muerte es 9,7 veces más rápida si presenta metástasis en el momento del diagnóstico.

Constatamos que la estadificación patológica III y IV, se asocia significativamente a una disminución de la supervivencia de global en ambos grupos pacientes, aunque también se registra medianas de supervivencia menores en los tumores del programa.

Es significativo que las pacientes de consulta reciban más frecuentemente tratamiento con quimioterapia, tanto en régimen neoadyuvante como adyuvante. Además el tratamiento con quimioterapia primaria en tumores de consulta disminuye significativamente la supervivencia.

En adyuvancia hemos registrado que el esquema radioterapia y quimioterapia o quimioterapia sola disminuye la supervivencia; por el contrario la radioterapia sola o con hormonoterapia incrementa significativamente la supervivencia para las dos muestras.

Al realizar el análisis multivariante de la supervivencia global en las 565 pacientes estudiadas, hemos encontrado que son factores independientes y predictores de riesgo de muerte : la estadificación patológica (III, IV), el esquema terapéutico: radioterapia más quimioterapia, receptores de progesterona (-)

Del modelo multivariante de Cox realizado con la muestra de pacientes procedentes de consulta se han obtenido factores o variables independientes que predicen de forma significativa una mayor velocidad de llegada al éxitus, estas variables son: el estadio IV, y el esquema terapéutico radioterapia más quimioterapia

En definitiva, podemos concluir que los tumores que se diagnostican por el cribado se encuentran en estadios más precoces, con lo que presentan mejor comportamiento biológico, mejor pronóstico histopatológico, y a los que se aplicaran tratamientos menos agresivos; causando menor morbilidad que en aquellos tumores diagnosticados en consulta

## VII. CONCLUSIONES

1. La supervivencia de la muestra total de nuestra población estudiada, supera la media española y la supervivencia de las pacientes del cribado a las de grupo consulta.
2. Las mujeres que participan en el cribado se les diagnostican cánceres biológicamente menos agresivos que a las pacientes de consulta, es significativo el mayor porcentaje de alto grado de diferenciación, mayor hormonodependencia, y de carcinomas in situ.
3. Los tumores del cribado se diagnosticaron en estadios más precoces de su historia natural: más pequeños, con menor afectación regional, o a distancia, menos infiltrantes que aquellos tumores procedentes de la práctica clínica asistencial habitual.
4. No se ha observado diferencia significativa al comparar los porcentajes de cirugía conservadora entre las dos muestras, probablemente por el escaso número de casos, sin embargo existe una tendencia a una tasa mayor de cirugía conservadora en las pacientes del cribado.
5. En concordancia con las conclusiones previas; la terapéutica empleada en adyuvancia en las pacientes del cribado es menos agresiva, un tercio recibe quimioterapia frente a más de la mitad de las pacientes de consulta.
6. En las pacientes del cribado, es significativo el mayor porcentaje de pacientes en remisión clínica del programa, y es mayor el porcentaje de éxitos de las pacientes procedentes de consulta.
7. Las variables con mayor poder de discriminación entre los dos grupos son el grado de diferenciación tumoral, el estadio, y el tratamiento en cuarta línea.
8. En el análisis descriptivo por grupo de edad, se observa que la mayor incidencia se encuentra en los extremos de edades de la muestra

estudiada (45-49 años y 65-69 años). Encontramos que el carcinoma in situ se diagnostica a edades más jóvenes. Destaca en nuestro estudio que en este grupo de edad se encuentra el mayor porcentaje de tumores que han recidivado procedente del cribado.

9. En el rango de edad 55-59 años aparece el porcentaje más bajo de carcinomas in situ diagnosticado en consulta (3%), y así mismo, la proporción más baja de tumores menores de 2cm (45,6%), esto lleva a que sea en esta edad donde más quimioterapia se ha utilizado en neoadyuvancia (21%) y en adyuvancia (49%), mayor porcentaje de pacientes que han necesitado segunda línea de tratamiento. Y la mayor tasa de éxitos en las pacientes de consulta, de lo que se deduce que es la edad de mayor riesgo.
10. En las mujeres más mayores de nuestro estudio (65-69 años), son más frecuentes los tumores que expresan receptores hormonales y con menor velocidad de crecimiento y de infiltración ganglionar, ya que presentan un potencial metastático más bajo.
11. En el análisis estadístico descriptivo por estatus menopáusico en nuestra muestra encontramos mayor porcentaje de tumores hormonodependientes en menopáusicas, con lo que es mayor la proporción de mujeres en menopausia que reciben tratamiento hormonal en adyuvancia.
12. Los tumores no palpables, carcinomas in situ, y en estadio 0 se encuentran en mayor porcentaje en mujeres premenopáusicas, es decir más jóvenes, en los dos grupos analizados.
13. Para ambos grupos; el estado menopáusico no implica mayor riesgo de muerte, tampoco encontramos diferencia significativa en cuanto a la supervivencia global.
14. Del modelo multivariante se deduce que la variable hormonodependencia es la que presenta mayor poder de discriminación entre las pacientes en menopausia que el grupo premenopausia. Nos permite concluir que el estatus menopáusico de la paciente en el momento del diagnóstico del tumor es un factor predictivo, ya que predice la respuesta a la terapia hormonal adyuvante o en la enfermedad metastásica.



15. En el análisis univariante son los factores que influyen en la supervivencia global en toda la muestra estudiada y por procedencia : el grado histológico, la positividad a receptores de estrógenos, el tamaño tumoral, la existencia de ganglios axilares infiltrados, los estadios avanzados, el tratamiento con quimioterapia primaria, y quimioterapia y radioterapia adyuvante.
16. Al realizar el análisis multivariante de supervivencia se deduce que son factores independientes y predictores de riesgo de muerte : la estadificación patológica (III, IV), el esquema terapéutico: radioterapia más quimioterapia, receptores de progesterona (-)

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cribado poblacional de cáncer de mama en España. Ministerio de Sanidad y Consumo. Serie de Informes Técnicos nº13.
2. F. Berrino, R. De Angelis, M Sant, S. Rosso, M.b. Lasota, J. W Coebergh, M, Santaquilani, and the EUROCARE Working group. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99:results of the EUROCARE study. The Lancet Oncology 2007;8:773-783.
3. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB eds (2002). HCancer Incidence in Five Continents, Vol VII, IARC Scientific Publications No. 155. Lyon, IARC, 2002
4. Gammon MD,John EM.Recent etiologic hypotheses concerning breast cancer. Epidemiol Rev 1993;15(1):163-168.
5. Austoker,J.& Evans, J.(1992): "Breast Cancer". En T. Heller et. Al (Eds.)."Preventing Cancers". London: Open University Press.
6. European Network for Cancer Registries. International Agency for Research on Cancer (IARC). Cancer Incidence, mortality and prevalence in the European Union (1998 estimates). EUCAN DATABASE- Version 5.0. Accesible a URL: <http://www.encr.com.fr/dbdown.htm>
7. Internacional Agency for Research on Cancer (IARC). Cancer Incidence and Mortality in Spain. Technical report nº36.Lyon:IARC,2000.
8. Estimates of the cancer incident and mortality in Europe in 2006 Annals of Oncology 18:581-592.2007
9. López-Abente G, Polland M,Argonés N, Pérez-Gómez B, Hernández V, Lope V et al . La situación del cáncer en ESPAÑA. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005.
10. Onco-guía cáncer de mama en Castilla y León, 2006.

11. Levi f, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Caída de la mortalidad por cáncer de mama en Europa. Eur J Cancer. 2001;vol 1:477-480.
12. Internacional Agency for Research on Cancer (IARC). Survival of Cancer Patients in Europe: The Eurocare-2 Study. IARC Scientific Publication nº 151. Lyon:Berrion F, Capocaccia R, Estève j, Gatta G, Hakulinen T, Micheli a, Sant M, Verdecchia A,1999.
13. Pollán M, Ramis R, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Gómez D, Lope V et al. Municipal distribution of breast cancer mortality among women in Spain. BMC Cancer 2007;7:78
14. Martin M, Mahillo E, Llombart-Cussac A, Lluch A, Munarriz B, Pastor M et al. The " Alamo " Project(1990-1997): two consecutive hospital-based studies of breast cancer outcomes in Spain. Clin Transl Oncol 2006;8(7):508-18.
15. Situación del cáncer en España: informe del Ministerio de Sanidad. Accesible en <http://www.todocancer.com>
16. Instituto Nacional de Estadística (INE). Mortalidad por cáncer en España. Accesible a URL: <http://www.ine.es>
17. GLOBOCAN 2002, IARC. Accesible a URL: [http://www.dep.iarc.fr/GLOBOCAN/Table2\\_sel.htm](http://www.dep.iarc.fr/GLOBOCAN/Table2_sel.htm).
18. Berrino F, Capocaccia R, Coleman MP, Estève J, Gatta G, Hakulinen T et al. Survival of Cancer Patients in Europe: EURO CARE-3 Study. Ann Oncol 2003;14(Suppl 5)
19. Estève J, Benhamou E, Raymond L. Statistical methods in cancer research, vol IV: Descriptive Epidemiology. Lyon: IARC Scientific Publ No 128, 1994.
20. Ferlay J, Bray F, Sankila R, Parkin DM. EUCAN: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence in The European Union 1998, version 5.0. IARC CancerBase No.4. Lyon: IARC Press, 1999.
21. Micheli A, Mugno E, Krogh V, Quinn MJ, Coleman M, Hakulinen T et al. Cancer prevalence in European registry areas. Ann Oncol 2002;13:840-865.

22. Lacey JV Jr, Devesa SS, Brinton LA. Recent trends in breast cancer incidence and mortality. *Environ Mol Mutagen* 2002;39:82-88
23. Mincey BA. Genetics and the management of women at high risk for breast cancer. *Oncologist* 2003;8(5):466-73.
24. Bennett IC, Gattas M, The BT. The management of familial breast cancer. *Breast* 2000;9(5):247-63.
25. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast cancer and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1
26. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995;378(6559):788-92.
27. Díez o, Osorio A, Durán M et al. Análisis of BRCA1 and BRCA2 genes in Spanish breast/ ovarian cancer patients: a great proportion of mutations unique to Spain and evidence of founder effects. *Hum Mut* 2003;22:301-12
28. Nelson HD, Huffman LH, Fu R, et al. Genetic risk assessment and BRCA mutation testing for breast cancer and ovarian cancer susceptibility: systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2005;143(5):362-79.
29. Easton DF, Ford D, Bishop DT. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1995;56(1):265-71.
30. Ford D, Easton DF, Stratton M, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998;62(3):676-89.
31. Jernstrom H, Lubinski J, Lynch HT, et al. Breast-feeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(14):1094-8.

32. Narod SA, Dube MP, Klijn J, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(23):1773-9.
33. Narod SA, Sun P, Risch HA. Ovarian cancer, oral contraceptives, and BRCA mutations. *N Engl J Med* 2001;345(23):1706-7.
34. Narod SA. Modifiers of risk of hereditary breast and ovarian cancer. *Nat Rev Cancer* 2002;2(2):113-23.
35. Lerman C, Croyle RT. Emotional and behavioural responses to genetic testing for susceptibility to cancer. *Oncology (Williston Park)* 1996;10(2):191-5, 9; discussion 200-2.
36. Lobb EA, Buttow PN, Meiser B, et al. Tailoring communication in consultations with women from high risk breast cancer families. *Br J Cancer* 2002;87(5):502-8.
37. Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Denayer L, et al. Predictive testing for hereditary breast and ovarian cancer: a psychological framework for pre-test counselling. *Eur J Hum Genet* 2000;8(2):130-6.
38. Ghosh K, Hartmann LC. Current status of prophylactic mastectomy. *Oncology (Williston Park)* 2002;16(10):1319-25; discussion 1325, 1329-30, 1332.
39. SEOM SdCHdI. Documentos de Consenso en Cáncer Hereditario. Madrid, 2004.
40. Willey SC, Cocilovo C. Screening and follow-up of the patient at high risk for breast cancer. *Obstet Gynecol* 2007 Dec;110(6):1404-16.
41. NCCN Practice Guidelines in Oncology: Hereditary Breast and Ovarian Cancer Management. Vol 1, 2006. [www.nccn.com/physician\\_gls/index.html](http://www.nccn.com/physician_gls/index.html).
42. Brekelmans CTM, Seynaeve C, Bartels CCM et al. Surveillance in BRCA1/2 GENE MUTATION CARRIERS AND WOMEN WITH HIGH

43. Vasen HFA, Tesfay E, Bonnstra H et al. Early detection of breast and ovarian cancer in families with BRCA mutations. *Eur J Cancer* 2004;41:549-54.
44. Berg WA. Rational for a trial of screening breast ultrasound: American College of Radiology Imaging Network (acrin)6666. *AJRAm J Roentgenol* 2006;180:1225-28
45. Sardanelli F, Podo F. Breast MR imaging in women at high risk of breast cancer. Is something changing in early breast cancer detection? *Eur Radiol* 2007;17:873-87
46. Lord SJ, Lei W, Craft P, Cawson JN, Morris I, Walleser S, Griffiths A, Parker S, Houssami N. A systemic review of the effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) as an addition to mammography and ultrasound in screening young women at risk of breast cancer. *Eur J Cancer*.2007 Sep;43(13):1905-17. Epub 2007 Aug 2.
47. Marchetti P, Di Rocco CZ, Ricevuto E, et al. Reducing breast cancer incidente infamilial breast cancer: overlooking the present panorama. *Ann Oncol* 2004;15 Suppl 1:127-134.
48. Plevritis SK, Kurgan AW, Sigal BM et al. cost-effectiveness of screening BRCA1/2 mutation carriers with breast magnetic resonance imaging. *JAMA* 2006;295:2374-84.;
49. Goss PE. Breast cancer prevention. Clinical trials strategies involving aromatase inhibitors. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003;86(3-5):487-93.
50. Vogel VJ, Costantino JP, Wickerham DL et al. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Effects of tamoxifen vs raloxifen on the risk of developing invasive breast cancer and other diseases outcomes .The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006;295:2727-41.
51. Kowalska E, Narod SA, Huzarski T, et al. Increased rates of chromosome breakage in BRCA1 carriers are normalized by oral selenium supplementation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(5):1302-6.

52. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. The PROSE study group. *J Clin Oncol* 2004;22:1055-62.
53. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutations carriers. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1633-37
54. Philips KA, Jenkins MA, Lindman GJ et al. Risk-reducing surgery, screening and chemoprevention practices of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: A prospective cohort study. *Clin Genet* 2006;70:198-206.
55. Frost MH, Schaid DJ, Sellers TA et al. Long-term satisfaction and psychological and social function following bilateral prophylactic mastectomy. *JAMA* 2000;284:319-24.
56. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhasen SL et al. Prevention and observation of surgical end points study group. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002;346:1616-22
57. Kotsopoulos J, Narod SA. Towards a dietary prevention of heredity breast cancer. *Cancer Causes Control* 2005;16(2):125-38.
58. King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003;302(5645).
59. Colditz GA, Baer HJ, Tamini RM. Breast Cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, EDITORS. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 3<sup>a</sup>.ed. New York: Oxford University Press 2006:995-1013.
60. Dumitrescu RG, Cotarla I. Understanding breast cancer risk-where do we stand in 2005? *J Cell Mol Med* 2005;9(1):208-21
61. Friedenreich CM, Rohan TE. Physical activity and risk of breast cancer. *Eur J Cancer Prev* 1995;4:145-151

62. Hill MJ. Diet and cancer: a review of scientific evidence. *Eur J Cancer Prev* 1995;4(supl)2:3-42
63. Stoll BA. Obesity, social class and Western diet: a link to breast cancer prognosis. *Eur J Cancer* 1996;32A(8):1293-1295
64. Rosenberg L, Metzger LS, Palmer JR. Alcohol consumption and risk of breast cancer: a review of the epidemiologic evidence. *Epidemiol Rev* 1993;15(1):133-144.
65. Malone KE, Daling JR, Weiss NS. Oral Contraceptives in relation to breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993;15(1):80-97.
66. Pike MC, Spicer DV, Dahmouch L, Press MF. Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993;15(1):17-35.
67. Stanford JL, Thomas DB. Exogenous progestins and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993;15(1):98-107.
68. Bernstein L, Henderson BE. Exogenous hormones. En: Schottenfeld D, Fraumeni J, eds. *Cancer Epidemiology Prevention*. New York: Oxford University Press, 1996. pp. 462-488
69. Rohan TE, Miller AB. A cohort study of oral contraceptive use and risk of benign disease. *Int J Cancer* 1999 Jul 19;82(2):191-196
70. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347:1713-1727.
71. Prentice RL, Thomas DB. On the epidemiology of oral contraceptives and breast diseases. *Adv Cancer Res* 1987;49:285.
72. The cancer and Steroid Hormone (CASH) Study of the Centres of Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development: Oral Contraceptive use and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1986;315:405.



73. UK National Case-control Study Group. Oral contraceptive and breast cancer in young women. *Lancet* 1989;i:973
74. WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Breast Cancer and combined oral contraceptives: results from a multinational study. *Br J Cancer* 1990;61:110.
75. Wolfgang S. Hormonal Contraception . 2ª ed. Berlin:Druckerei Hellminch kg;1996
76. Dupont WD, Page DL, Parl FF. Oestrogen replacement therapy in women with a history of proliferative breast disease. *Cancer* 199; 85: 1277-1283
77. Grady D, Rubin SM, Petiti BD. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Am Intern Med* 1992; 117: 1.016-1.037.
78. Sillero Aarenas M, Delgado M, Rodríguez R, Bueno A, Galvez R. Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer: a metanalysis. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 286-294
79. Colditz GA, Egan KM, Stampfer MJ. Hormonal replacement therapy and risk of breast cancer: results from epidemiologic studies. *Am J Obstet Gycecol* 1993; 168: 1.473-1.480
80. Steinberg KK, Smith SJ, Thacker SB, Stroup DF. Breast cancer risk and duration of estrogen use: the role of study design in metaanalysis. *Epidemiology* 1994; 5: 415-421.
81. Delgado M, Sillero-Arenas M, Sánchez R. Terapia hormonal sustitutiva en la menopausia y riesgo de cáncer de mama. *Prog Obst Gin* 1994; 37: 601-614
82. Beral V, Bull D, Doll R, Key T, Peto R, Reeves G. Collaborative Group on Hormone Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 5 epidemiological studies of 52.705 women with breast cancer and 108.411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047-1059

83. Writing Group for the Women' s Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principals results from the Women' s Health Initiative randomised controlled trial. JAMA 2002; 288: 321-333
84. Chebowski RT,Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D et al. Influence of oestrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women : the Women' s Health Initiative Randomized Triel. JAMA 2003; 289: 3243-3253.
85. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003; 362: 419-427.
86. Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to differet types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. Int J Cancer 2004; 114: 1-7
87. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Poweles TH, Cauley JA. The effects of raloxifeno on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomised trial. Multiple Outcome of Raloxifene Evaluation. JAMA 1999; 281: 2189-2197.
88. Martino S, Cauley JA, Barret-Connor E, Powels TJ, Mershon J, Disch D, Secrest RJ, Cummings SR. CORE Investigators. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomised trial of raloxifene. J Natl Cancer Institute 2004; 96: 1751-1761.
89. STAR. Prevention Study of Tamoxifene and Raloxifene in Postmenopausal Women al Increased Risk for Invasive Breast Cancer. National Cancer Institute and National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Disponible en [www.nsabp.pitt.edu/STAR/Index.html](http://www.nsabp.pitt.edu/STAR/Index.html).
90. C. Herranz Fernández, V. Guillén Porta. Diagnóstico precoz del cáncer Tercer libro Blanco de la Oncología en España Publicaciones Ergon 2002;39-56

91. M. Peris Toser. Prevención primaria del cáncer. Tercer libro Blanco de la Oncología en España Publicaciones Ergon 2002;33-37
92. Doll R, Peto R. The causes of cancer. Oxford: Oxford University Press 1981.
93. Peto R. The preventability of cancer. En : Vessey MP, Muir G, editors. Cncer risks and prevention. Oxford University Press 1985;1-5.
94. Doll R. The Pierre Denoix Memorial Lecture: Nature and Nurture in the Control of Cancer. Eur J Cancer 1999;35: 6-23.
95. Boyle P, Veronesi U, Tubiana M, et al. European School of Oncology Advisory Report to the European Comision for the Europe Against Cancer. Eur J Cancer 1995;31A.1395-405.
96. Tobacco Smoking. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic risk of Chemicals to Humans 1986;38:35-394.
97. Bosch FX, Cardis E. Black tobacco and cancer: introducing an epidemiological review. Eur J Cancer 1991;27:1192-308.
98. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductivte factors and breast cancer. Epidemiol Rev 1993;15(1):36-47),
99. De Waard F. Preventive intervention in breast cancer, but when? Eur J Cancer Prev 1992; 1:395-399.)
100. "La importancia del diagnóstico temprano." Nieves Ascunce Ponencia ofrecida en el Master Internacional de Especialización en Mastología. Madrid. Abril 2006.
101. Morrison AS. Screening for cancer of the breast. Epidemiol Rev 1993;15(1):244-255)
102. Martín Pérez J, González Enríquez J. Estrategias de detección precoz de cáncer en España. Rev San Hig Púb 1991;65(4):281-285
103. Singh V, Saunders C, Wylie L, Bourke A. New Diagnostic techniques for breast cancer detection: Future Oncol. 2008 Aug;4(4):501-13

104. Nemec CF, Listinsky J, Rim A. How should we screen for breast cancer? Mammography, ecography, MRI: Cleve Clin J Med. 2007 Dec, 74(12):897-904
105. CA Cancer J Clin 2006;56:11-25
106. Van Ongeval C, Bosmans H, Van STEEN a: Current status of digital mammography for screening and diagnosis of breast cancer: Curr Opin Oncol. 2006;18(6):547-54
107. Rafferty EA. Digital Mammography: Novel Applications. Radiol Clin N Am 2007;45:831-843.
108. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. Radiology 2002;225(1):165-175
109. Moy L, Slanetz Pj, Moore R et al. Specificity of mammography and US in the evaluation of a palpable abnormality: retrospective review. Radiology 2002;225(1):176-181
110. Swayampakula AK, Dillis C, Abraham J. Role of MRI in screening, diagnosis and management of breast cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2008 May;8(5):811-7
111. Warner E. The role of magnetic resonance imaging in screening women at high risk of breast cancer. Top Magn Reson Imaging. 2008 Jun;19(3):163-9
112. Hwang ES, Kinkel K, Esserman LJ et al. Magnetic Resonance Imaging in Patients Diagnosed with Ductal Carcinoma in Situ.: Value in the Diagnosis OF residual Disease, Occult Invasion AND Multicentricity. Ann Surg Oncol 2003; 10:381-388.
113. Hodgson NC, Gulenchyn KY. Is there a role for positron emission tomography in Breast Cancer Staging? J Clin Oncol 2008;26:172-720.
114. Belohlavek O. What is the role of FDG-PET in the initial staging of breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007, Dec 7.

115. Stomper PC,D'Souza DJ,DiNitto FA,Arredondo MA.Analysis of parenchymal density on mamograms in 1353 women 25-79 years old. Am J Roentgenol 1996;167:1261-1266).
116. Ellwood JM,Cox B,Richardson AK. The effectiveness of breast cancer screening by mammography in younger women. Online J Curr Clin Trials 1993;Feb 25.Doc 32:1059-2725
117. Glasziou PP, Woodward AJ,Mahon CM. Mammographic screening trials for women aged Ander 50, a quality assessment and meta-analysis. Med JAust 1995;162:625-629.
118. Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM,Sandrock C, Emster VL. Efficacy of screening mammography: a meta-analysis. JAMA 1995;273:149-154.
119. Smart CR, Hendrick RE, Rutledge JH III,Smith RA.Benefit of mammography screening in women ages 40-49 years: current evidence from randomized contolled trials. (published erratum appears in Cancer 1995; 75:2788) Cancer 1995;75:1619-1626.
120. Falum Meeting Committee and Collaborators. Falum meeting on breast cancer screening with mammography in women aged 40-49years: report of the organing committee and collaborators. Int J Cancer 1996;68:693-699.
121. Hendrick RE, Smith RA,Rutledge JH III,Smart CR.Benefit of screening mammography in women aged 40-49: a new meta-analysis of randomized controlled trials. J Natl Cancer Inst Monogr 1997;22:87-92.
122. Shapiro S,Sickles EA,Strax P, Vener I. Periodic screening for breast cancer the Health Insurance Plan Project and its sequelae 1963-1986 Baltimore:John Hopkins University Press;1988.p.77.
123. Chu KC, Smart CR, Tarone RE.Analysis of breast cancer mortality by age for the Health Insurance Plan Clinical Trial. J Nattl Cancer Inst 1988;80:1125-1132.

124. Bjurstam N, Björneld L, Duffy SW, Smith TC, Cahlin E, Eriksson O, et al. The Gothenburg Breast Screening Trial first results on mortality, incidence and mode of detection for women ages 39-49 years at randomization. *Cancer* 1997;80:2091-2099.
125. Tabar L, Vital B, Chen HH, Duffy SW, Yen MF, Chiang CF, et al. The Swedish Two-County Trial twenty years later: updated mortality results and new insights from long-term follow-up. *Radiol Clin North Am* 2000;38:625-651
126. Gotzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 2000;355:129-134.
127. Anderson I, Janzon L. Reduced breast cancer mortality in women Under 50: update of results from the Malmö Mammography Screening Program. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;22:63-68.
128. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. The Canadian National Breast Screening Study: 1 breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow-up. A randomized screening trial of mammography in women age 40 to 49 years. *Annals of Internal Medicine* 2002; 137(5 Part 19):305-12
129. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. The Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years. *Journal of the National Cancer Institute* 2000;92:1490-9
130. Frisell J, Eklund G, Hellstrom L, Glas U, Somell A. The Stockholm breast cancer screening trial - 5 years results and stage at discovery. *Breast Cancer Research and Treatment* 1989;13(19):79-87
131. Alexander F, Roerts MM, Lutz W, Hepburn W. Randomisation by cluster and the problem of social class bias. *Journal of Epidemiology and Community Health* 1989;43(81):29-36
132. Smith RA, Salow D, Sawyer KA et al. American Cancer Society guidelines for breast cancer screening. Update 2003. *ca. Cancer J Clin* 2003;53:141-169.

133. Armstrong K, Moye E, Williams S, Berlin JA, Reynolds EE. Screening mammography in women 40 to 49 years of age: a systematic review for the American Collage of Physicians: *Ann Intern Med.* 2007 Apr 3;146(7):516-26.
134. Wald N., Chamberlain J., Hackshaww A., On behalf of the examination comite. Consensus conference on breast cancer screening. Paris, February 4-5,1993.Report of the evaluation comité. *Oncology* 1994;51:380-389.
135. NHS Breast screening programme. Review 1993.Sheffield:NHS BSP,1993
136. Locker AP,Manhire ar, Caseldine JA.A comparison of the detection of breast carcinoma by mammography using one or two. Proceedings of Symposium Mammographicum,Nottingan,1987.Br Jr Radiol 1988;61:440.
137. Wright CJ, Mueller CB. Screening mammography and public health policy: the need for perspectiva, *Lancet* 1995;346:29-32.
138. Anderson EDC,Muir B,Walsh JS,Kirkpatrick AE.The efficacy o f double reading mammograms in breast screening. *Clin Radiol* 1994;49:248-251.)
139. CA Beam and DC Sullivan What are the issues in the double reading of mammograms? *Radiology* 1994; 193: 582.
140. Fiona J. Gilbert, Susan M. Astley, Magnus A. McGee, Maureen G. C. Gillan, Caroline R. M. Boggis, Pamela M. Griffiths, and Stephen W. Duffy Single Reading with Computer-aided Detection and Double Reading of Screening Mammograms in the United Kingdom National Breast Screening Program *Radiology* 2006; 241: 47-53.
141. EL Thurfjell, KA Lernevall, and AA Taube Benefit of independent double reading in a population-based mammography screening program *Radiology* 1994; 191: 241.
142. Stamatia V. Destounis, Patricia DiNitto, Wende Logan-Young, Ermelinda Bonaccio, Margarita L. Zuley, and Kathleen M. Willison Can Computer-aided Detection with Double Reading of Screening

- Mammograms Help Decrease the False-Negative Rate? Initial Experience *Radiology* 2004 232: 578-584.
143. Lucien E. M. Duijm, Johanna H. Groenewoud, Jan H. C. L. Hendriks, and Harry J. de Koning Independent Double Reading of Screening Mammograms in the Netherlands: Effect of Arbitration Following Reader Disagreements *Radiology* 2004 231: 564-570.
  144. Nico Karssemeijer, Johannes D. M. Otten, Andre L. M. Verbeek, Johanna H. Groenewoud, Harry J. de Koning, Jan H. C. L. Hendriks, and Roland Holland Computer-aided Detection versus Independent Double Reading of Masses on Mammograms *Radiology* 2003 227: 192-200.
  145. P Van Der Valk, D Beijerinck, and JJ Deurenberg Cost-effectiveness of consensus double reading of screening mammograms *Radiology* 1998; 209: 588.
  146. PJ Slanetz, RH Moore, CA Hulka, EF Halpern, D Habunek, GJ Whitman, KA McCarthy, DA Hall, and DB Kopans Physicians' opinions on the delivery of mammographic screening services: immediate interpretation versus double reading *Am. J. Roentgenol.*, Aug 1996; 167: 377 - 379.
  147. Susan C. Harvey, Berta Geller, Robert G. Oppenheimer, Melanie Pinet, Leslie Riddell, and Brian Garra Increase in Cancer Detection and Recall Rates with Independent Double Interpretation of Screening Mammography *Am. J. Roentgenol.*, May 2003; 180: 1461 - 1467.
  148. S. H. Taplin, C. M. Rutter, J. G. Elmore, D. Seger, D. White, and R. James Brenner Accuracy of Screening Mammography Using Single Versus Independent Double Interpretation *Am. J. Roentgenol.*, May 2000; 174: 1257 - 1262.
  149. Bonfill X, Marzo MM, Medina C, Roura P, Rué M. L'efectivitat del cribatge del càncer de mama en el nostre entorn. *Gac Sanit* 1992;6(30):128-142
  150. WHO: Investing in Health for Economic Development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva, 2001



151. <http://www.ine.es/prensa7np544.pdf>
152. J.A.Sacristan.: *Gac Sanit* 2002;16:334-43
153. Asuncion N. y del Moral A. Programa de Detección Precoz del Cáncer de Mama en Navarra. Gobierno de Navarra. Departamento de Salud. Colección "Programas de Salud" nº3.1991.
154. (Conselleria de Sanidade. Dirección General de Salud Pública. Galicia. Programas de cáncer de mama en España. Evolución 1998-2005. Disponible en :programascancerdemama.org)
155. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis.Fourth edition-summary document. *Ann Oncol.*2008 Apr;19(4):614-22.Epub 2007 Nov 17.
156. AETS. Cribado poblacional de cáncer de mama mediante mamografía. Agencia de Evaluación de tecnologías sanitarias (AETS). Madrid: Instituto de Salud Carlos III,.
157. Advisory Committee on Cancer Prevention. Recommendations on cancer screening in the European Union. *Eur J Cancer* 2000;36:1473-1478.
158. JÖNS K. Proyecto de informe sobre cáncer de mama. Parlamento Europeo. Comisión de Derechos de la Mujer e igualdad de Oportunidades; 2003. Informe provisional 2002/2279 (INI).
159. Centro de Prevención de Cáncer de Navarra. Programas de detección precoz de cáncer de mama. Resultados. Comunicación a la Reunión Anual de los Programas de Detección Precoz de Cáncer de Mama de Ámbito Ibérico. Madrid, junio.2006. (Monografía en Internet) (acceso 1 de octubre de 2007).Disponible en :<http://www.programascancerdemama.org/>.
160. L. Von Karsa,A.Antila, G.Ronco, A.Ponti, N.Malila, M.Arbyn..Breast Cancer Screening Programme in the EU in 2007.Report on the implementation of the Council. Annual volume of breast cancer

screening programmes in the EU Memberes States 2006. Tabla 3b,pag.62

161. Gotzsche PC,Nielsen. Cribaje (screening) con mamografía para el cáncer de mama . Biblioteca Cochrane Plus,2008 Número 2. Oxford.
162. Timins JK Controversies in mammography.N J Med. 2005 Jan-Feb;102(1-2):45-9.
163. González-Palacios Martínez JF. Una nueva modificación en la clasificación TNM del cáncer mamario. Rev Esp Patol 2004;Vol 37,nº3:47-251.
164. World Health Organization:The World Health Organization Histological Typing of Breast Tumor,2ªed. Am J Pathol 1982;78:80
165. Le Doussal v.,Tubiana-Hulin M.,Friedman S.,Hacene K.,Spyratos F.,Brunet M.: Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom -Richardson (SBR).An improved store modification base don a multivariante analysi of 1262 invasive ductal breast carcinomas. Cancer, 64:1914-1921,1989.
166. Jose Manuel Garcia de Cecilia. Manual de estadística con SPSS. 2008.
167. Recomendations on cancer screening in the European Union. Advisory Committee on cancer Prevention Eur J Cancer 200; 36:1473
168. Martin M, Llombart-Cussac A, Lluch A, Alba E, Munarriz B, Tusquets I, Barnadas A, Balil A, Dorta J, Pico C. Estudio epidemiológico del grupo GEICAM sobre el cancer de mama en España (1990-1993): proyecto "El Alamo". Med Clin (Barc)2004;12:12-7.
169. Kopans DB.The most recent breast cancer screening controversy about whether mammographic screening benefits women at any age: nonsense and nonscience.AJR Am J Roentgenol.2003 Jan;180(1):21-6.
170. Humphrey LL, Helfand M, Chan Bk, Wolf SH. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2002;137:347.

171. Nyström L, Andersson I, Bjurstan N, et al. Long TERM effects of mammography screening update overview of the Swedish trial. *Lancet* 2002;359:909.
172. Zahl PH, Maehlen J. Reduction in mortality from breast cancer: decrease with screening was marked in younger age group. *BMJ*. 2005 Jan 29;330(7485):220.
173. Tristant H. Breast cancer screening is efficient and useful from the age of forty *Gynecol Obstet Fertil*. 2004 Jul-Aug;32(7-8):657-8.
174. Jonsson H, Tornberg S, Nystrom L, Lenner P. Service screening with mammography in Sweden--evaluation of effects of screening on breast cancer mortality in age group 40-49 years. *Acta Oncol*. 2000;39(5):617-23.
175. Smith RA. Breast cancer screening among women younger than age 50: a current assessment of the issues. *CA Cancer J Clin*. 2000 Sep-Oct;50(5):312-36.
176. Tabar L, Vitak B, Chen HH, Prevost TC, Duffy SW. Update of the Swedish Two-County Trial of breast cancer screening: histologic *Swiss Surg*. 1999;5(5):199-204.
177. Black WC, Nease RF Jr, Tosteson AN. Perceptions of breast cancer risk and screening effectiveness in women younger than 50 years of age. *J Natl Cancer Inst*. 1995 May 17;87(10):703-4.
178. Kopans DB. Screening for breast cancer and mortality reduction among women 40-49 years of age. *Cancer*. Vol. 74(1 SUPPL.)(pp 311-322), 1994
179. Skaane P, Hofvind S, Skjennald A. Randomized trial of screen-film versus full digital mammography with Soft -copy reding in population-based screening program: followup and final results of Olso II study. *Radiology* 2007;244:708
180. Rajkumar SV, Hartamn LC. Screening mammography in women aged 40-49 years. *Medicine(Baltimore)* 1999;78:410.

181. Vetto JT, Wheeler AJ, Toomey M, Schmidt KJ Outcomes among women younger than age 40 in a state breast cancer screening program *Am J Surg*. 2006 May;191(5):635-40
182. Van Dijck JA, Verbeek AL, Beex LV, Hendriks JH, Holland R, Mravunac M, Straatman H, Werre JM Regular Mammographic screening after the age of 65 years: evidence for a reduction in breast cancer mortality. *Int J Cancer*. 1996 Jun 11;66(6):727-31
183. Walter LC, Covinsky KE. Cancer screening in elderly patients: a framework for individualized decision making. *JAMA* 2001;285:2750-6.
184. Galit W, Manfred S, Keinan-Boker G, Lital Routine screening mammography in women older than 74 years: A review of the available data *maturitas* 2007;57:109-119
185. Colditz Ga, Baer Hj, Tamini RM. Breast Cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, editors. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Oxford University Press 2006;995-1013
186. Dumitrescu RG, Cotarla I. Understanding breast cancer risk-where do we stand in 2005? *J Cell Mol Med* 2005;9(1):208-21
187. Glass AG, Lacey JV Jr, Carreon JD, Hoover RN. Breast cancer incidence, 1980-2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(15):1152-61.
188. Elston C.W. Ellis I.O. (1998). Classification of malignant breast disease. In: *The Breast Systemic Pathology*. CW Elston and IO Ellis (Eds) 3<sup>rd</sup> ed. Churchill Livingstone: Edinburgh, pp.293-247.
189. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and genetics of tumors of the breast female genital organs.; Lyon 2003, pp.19-23
190. Ernster VI, Barclay J, Kerlikowske K, Wilkie H, Ballard-Barbash R (200). Mortality among women with ductal carcinoma in-situ of the breast in the population-based surveillance, epidemiology and end results program. *Arch Intern Med* 160:953-958.

191. Henson DE, Ries L, Freedman LS et al. Relationship among outcome, stage of disease, and histologic grade for 22,616 cases of breast cancer. The basis for a prognostic index. *Cancer* 1991 Nov 15; 68(10): 2142-9.
192. Diez años del programa de prevención de cáncer de mama en la Comunidad Valenciana. Resultados 1992-2001. Monografía Sanitaria. Serie E, nº 46
193. Andrés González, M<sup>a</sup> José González. Los programas de detección precoz del cáncer de mama en España. *Psicooncología*. Vol. 4, nº 2-3, 2007, pp 249-263.
194. Haagensen C.D.: *Diseases of the Breast Cancer*, ed. 3, Philadelphia, WB Saunders, p 656, 1986
195. Kinne D.W. Staging and follow-up of breast cancer patients. *Cancer* 1991, 67: 1196-8.
196. Huvos AG, Hutter RV, Berg JW. Significance of axillary macrometastases and micrometastases in mammary cancer. *Ann Surg* 2001; 273: 44-46.
197. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63: 181-7.
198. Barret RE, Cho YI, Weaver KE, Ryuk, Campbell RT, Dolecek TA, Warnecke R. Neighborhood Change and Distant Metastasis at Diagnosis of Breast Cancer *Annals of Epidemiology*, Volume 18, Issue 1, January 2008; 43-47.
199. Burke JP et al. A comparative study of risk factors and prognostic features between symptomatic and screen detected breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007, doi:10.1016/j.ejso.2007.03.025
200. Veronesi U, Sacozi R, Del Vecchio M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med* 1981; 305: 6.

201. Sarrazin D, Le M, Rouesse J, Contesso G, et al. Conservative treatment versus mastectomy in breast cancer tumors with macroscopic diameter of 20 millimeters or less. The experience of the Institut Gustave-Roussy. *Cancer* 1984;53(5):1209-13.
202. Fisher B, Bauer M, Margolese R et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *NEngl J Med* 1985;312:665-673.
203. Van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS et al. Factors influencing local relapse and survival and results of salvage treatment after breast-conserving therapy in operable breast cancer: EORTC trial 10801, breast conservation compared with mastectomy in TNM Stage I and II breast cancer. *Eu J Cancer* 1992; 28A:801-805.
204. Asuncion N, Del Moral A, Murillo A, Alfaro C, Apesteguia L, Ros J, et al. Early detection programme for breast cancer in Navarra, Spain. *Eur J Cancer Prev.* 1994;3 Duppl:41-8
205. Naveiro Rilo JC, Peral Casado A, Flores Zurutuza L. Cancer de mama diagnosticado mediante un program de detección precoz. ¿Difiere del diagnosticado en el marco asistencial habitual?. *Med Clin(Barc)*. 2007;128(1):18-20.
206. Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear Hd et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Ann Oncol* 2007;18(12):1927-34
207. Guarneri V, Frassoldat A, Giovannelli S et al. Primary systemic therapy for operable breast cancer: A review of clinical trials and perspectives. *Cancer Letters* 2007;248:175-185
208. Early Breast Cancer Trialists' cooperative Group. Effects of adjuvant tamoxifen and cytotoxicity therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. *N England J Med* 1998; 319:1681-1692.
209. ATAC. Anastrozole alone or in combination with TAM vs TAM alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast

- cancer: first results of the ATAC randomized trial. *Lance* 2002;359:2131-2139.
210. Goss PE, Ingle JNM, Martinos S et al. A Randomized trial of Letrozole in postmenopausal women alter five years of TAM Therapy For early-stage breast cancer. *N England J Med* 2003;349:1793-182.
211. Combes RC, Hall E, Smowdon CF et al. The Intergroup Exemestane Study. *J Clinical Oncology* 2006;24:5.
212. Situación del cribado de cáncer de mama en España. XII reunión anual de los programas de detección precoz de cáncer de mama. Ambito ibérico. Murcia, 22 y 23 de mayo 2008
213. Vicini FA, Rect. A. Age at diagnosis and outcome for women with ductal carcinoma-in-situ of the breast: a critical review of the literature. *J Clin Oncol* 2002 Jun 1;20(11):2736-44
214. Patani N, Cutuli B, Mokbel K. Current management of DCIS: a review. *Brest Cancer Res Treat* 2007 Sep 28.
215. Cheng M, Chang HR, Bland KI et al. Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women. *Cancer* 1996 Jan 1;77(1):97-103.
216. Yancik R, Ries LG, Yates JW. Breast cancer in aging women: A population based study of contrast instage, surgery and survival. *Cancer* 1989;63:976-981
217. Ciocca R, Gago F. Factores pronósticos en el cáncer de mama y lesiones relacionadas. En: Pérez-López F. Cáncer de mama. Biología, diagnóstico y tratamiento .Primera edición .Zaragoza: SEISGE:2000;155-174.
218. Diab SG, Elledge RM, Clark GM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:550-556.
219. Martin M, Llombart-Cussac A, Lluch A, Alba E, Munarriz B, Tusquets I, Barnadas A, Balil A, Dorta J, Pico C. Estudio epidemiológico

del grupo GEICAM sobre el cáncer de mama en España (1994-1997): proyecto "El Alamo". Med Clin (Barc)2006;12:12-7.

220. López Gómez LJ, Roldán Rabadán MJ. Factores pronósticos. En: Lombardía J, Rodríguez I, Carreira MC. La mama paso a paso. Guía práctica en patología mamaria. Madrid: Ediciones Ergón, SA 2002:129-134.

221. Kurtz J, Jacquemier J, Almaric R, et al. Risk factors of breast recurrence in pre and post menopausal patients with ductal cancer. Cancer 1990;65:1867-1873.

222. S. Salicrú. Factores pronósticos en el cáncer de mama. En: X. Iglesias Guiu, LL. Blageró Lladó, J. Xercavins Montosa, LI. Cabero Roura. Ginecología oncológica. Madrid: Ediciones Ergón, SA 1998:185-189.

223. Olsen O, Gotzsche PC. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. Lancet 2001;358:1340-2.